

特開平9-136877

(43) 公開日 平成9年(1997)5月27日

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C07D233/78			C07D233/78	
A61K 31/415			A61K 31/415	
31/42	ADU		31/42	ADU
31/425	AED		31/425	AED
31/495			31/495	

審査請求 未請求 請求項の数21 O L (全55頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-107989

(22) 出願日 平成8年(1996)4月26日

(31) 優先権主張番号 特願平7-150048

(32) 優先日 平7(1995)6月16日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(31) 優先権主張番号 特願平7-234235

(32) 優先日 平7(1995)9月12日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72) 発明者 左右田 隆

大阪府高槻市東上牧2丁目27番20号

(72) 発明者 松谷 悦哉

兵庫県神戸市東灘区本山南町8丁目5-6
-808

(72) 発明者 百瀬 祐

兵庫県宝塚市すみれガ丘3丁目2番1-21
3号

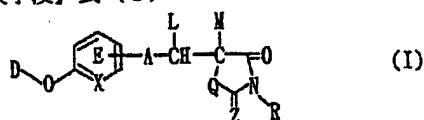
(74) 代理人 弁理士 朝日奈 忠夫 (外1名)

(54) 【発明の名称】 複素環化合物、その製造法及び用途

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 抗癌作用を有する複素環化合物の提供。

【解決手段】 式 (I)



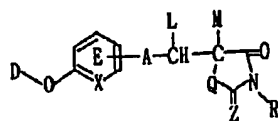
〔式中、Dは水素原子又は置換されていてもよい炭化水素基を、XはCH又はNを、Aは2価の脂肪族炭化水素基を、Rは複素環基等の置換基を有していてもよい炭化水素基を、Qは酸素原子、硫黄原子又は-N(R⁰)-

(R⁰は水素原子又は低級アルキル基を示す。)を、Zは酸素原子又は硫黄原子を示し、LとMはそれぞれ水素原子を示すかあるいは互いに結合し両者で1個の結合手を形成していてもよく、E環はさらに置換されていてもよく、その置換基はDと結合して環を形成していてもよい。〕で表される複素環化合物又はその塩。

【特許請求の範囲】

【請求項1】式

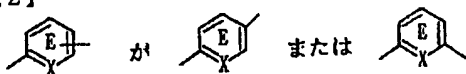
【化1】



〔式中、Dは水素原子又は置換されていてもよい炭化水素基を、XはCH又はNを、Aは2価の脂肪族炭化水素基を、Rは(1)置換されていてもよい複素環基、(2)ハロゲン原子、(3)ニトロ基、(4)置換されていてもよいアミノ基、(5)置換されていてもよいアシル基、(6)炭化水素基もしくはアシル基で置換されていてもよいヒドロキシル基、(7)炭化水素基もしくはアシル基で置換されていてもよいチオール基、(8)エステル化されていてもよいカルボキシル基、(9)シアノ基および(10)オキソ基から選ばれる置換基を有していてもよい炭化水素基を、Qは-N(R')- (R'は水素原子又は低級アルキル基を示す)、酸素原子又は硫黄原子を、Zは酸素原子又は硫黄原子を示し、LとMはそれぞれ水素原子を示すかあるいは互いに結合し両者で1個の結合手を形成していてもよく、E環はさらに置換されていてもよく、その置換基はDと結合して環を形成していてもよい。〕で表される複素環化合物又はその塩。

【請求項2】部分構造式

【化2】



である請求項1記載の化合物又はその塩。

【請求項3】D及びRがそれぞれ置換されていてもよい複素環基で置換された炭化水素基である請求項1記載の化合物又はその塩。

【請求項4】Rが(1)置換されていてもよい複素環基、(2)ハロゲン原子、(3)ニトロ基、(4)置換されていてもよいアミノ基、(5)置換されていてもよいアシル基、(6)エステル化されていてもよいカルボキシル基、(7)シアノ基および(8)オキソ基から選ばれる置換基を有していてもよい炭化水素基である請求項1記載の化合物又はその塩。

【請求項5】置換されていてもよい複素環基の置換基がC₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、C₇₋₁₀アラルキル、C₈₋₁₀アリール-C₁₋₁₀アルケニル、芳香族複素環基、芳香族複素環-C₁₋₁₀アルキル基または芳香族複素環-C₂₋₁₀アルケニル基である請求項4記載の化合物又はその塩。

【請求項6】置換されていてもよいアミノ基がC₁₋₁₀アシルアミノ基、モノ-またはジ-C₁₋₁₀アルキルアミノ基又は、4ないし6員環状アミノ基である請求項4記載の化合物又はその塩。

【請求項7】複素環基がオキサゾリル又はチアゾリルで

ある請求項3記載の化合物又はその塩。

【請求項8】XがCHである請求項1記載の化合物又はその塩。

【請求項9】Aが炭素数1~7の2価の脂肪族炭化水素基である請求項1記載の化合物又はその塩。

【請求項10】Q及びZが酸素原子である請求項1記載の化合物又はその塩。

【請求項11】L及びMが水素原子である請求項1記載の化合物又はその塩。

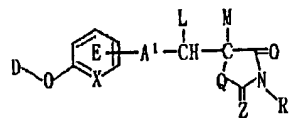
10 【請求項12】E環がC₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルコキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロおよびヒドロキシル基から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい請求項1記載の化合物又はその塩。

20 【請求項13】5-[3-[3-メトキシ-4-{2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ}フェニル]プロピル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチル]-2,4-オキサゾリジンジオン、5-[3-[3-メトキシ-4-{2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ}フェニル]プロピル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-チアゾリルメチル]-2,4-オキサゾリジンジオン、5-[3-[4-{2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ}フェニル]プロピル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチル]-2,4-オキサゾリジンジオン、5-[3-[3,5-ジメトキシ-4-{2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ}フェニル]プロピル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチル]-2,4-オキサゾリジンジオン、5-[2-{4-メトキシ-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ}フェニル]エチル]-3-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンである請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項14】請求項1記載の化合物又はその塩を含有してなる医薬組成物。

【請求項15】式

【化3】



〔式中、Dは水素原子又は置換されていてもよい炭化水素基を、XはCH又はNを、A'は結合手又は2価の脂

脂肪族炭化水素基を、R'は水素原子又は(1)置換されていてもよい複素環基、(2)ハロゲン原子、(3)ニトロ基、(4)置換されていてもよいアミノ基、(5)置換されていてもよいアシル基、(6)炭化水素基もしくはアシル基で置換されていてもよいヒドロキシル基、(7)炭化水素基もしくはアシル基で置換されていてもよいチオール基、(8)エステル化されていてもよいカルボキシル基、(9)シアノ基および(10)オキソ基から選ばれる置換基を有していてもよい炭化水素基を、Qは-N(R⁰)- (R⁰は水素原子又は低級アルキル基を示す。)、酸素原子又は硫黄原子を、Zは酸素原子又は硫黄原子を示し、LとMはそれぞれ水素原子を示すかあるいは互いに結合し両者で1個の結合手を形成していてもよく、E環はさらに置換されていてもよく、その置換基はDと結合して環を形成していてもよい。ただし、A'が結合手であるとき、Dは置換されていてもよい炭化水素基を示す。)で表される化合物又はその塩を含有してなる抗癌剤。

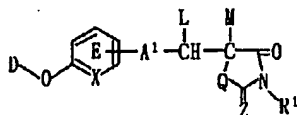
【請求項16】A'が炭素数1~7の2価の脂肪族炭化水素基である請求項15記載の抗癌剤。

【請求項17】R'が置換されていてもよい炭化水素基である請求項15記載の抗癌剤。

【請求項18】乳癌治療剤である請求項15記載の抗癌剤。

【請求項19】式

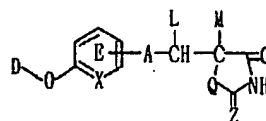
【化4】



【式中、Dは水素原子又は置換されていてもよい炭化水素基を、XはCH又はNを、A'は結合手又は2価の脂肪族炭化水素基を、R'は水素原子又は(1)置換されていてもよい複素環基、(2)ハロゲン原子、(3)ニトロ基、(4)置換されていてもよいアミノ基、(5)置換されていてもよいアシル基、(6)炭化水素基もしくはアシル基で置換されていてもよいヒドロキシル基、(7)炭化水素基もしくはアシル基で置換されていてもよいチオール基、(8)エステル化されていてもよいカルボキシル基、(9)シアノ基および(10)オキソ基から選ばれる置換基を有していてもよい炭化水素基を、Qは-N(R⁰)- (R⁰は水素原子又は低級アルキル基を示す。)、酸素原子又は硫黄原子を、Zは酸素原子又は硫黄原子を示し、LとMはそれぞれ水素原子を示すかあるいは互いに結合し両者で1個の結合手を形成していてもよく、E環はさらに置換されていてもよく、その置換基はDと結合して環を形成していてもよい。ただし、A'が結合手であるとき、Dは置換されていてもよい炭化水素基を示す。)で表される化合物又はその塩を含有してなるチロシンキナーゼ阻害剤。

【請求項20】式

【化5】

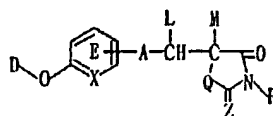


【式中、Dは水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、XはCH又はNを、Aは2価の脂肪族炭化水素基を、Qは-N(R⁰)- (R⁰は水素原子又は低級アルキル基を示す。)、酸素原子又は硫黄原子を、Zは酸素原子又は硫黄原子を示し、LとMはそれぞれ水素原子を示すかあるいは互いに結合し両者で1個の結合手を形成していてもよく、E環はさらに置換されていてもよく、その置換基はDと結合して環を形成していてもよい。)で表される化合物又はその塩と式

R-W

【式中、Wは脱離基を、Rは(1)置換されていてもよい複素環基、(2)ハロゲン原子、(3)ニトロ基、(4)置換されていてもよいアミノ基、(5)置換されていてもよいアシル基、(6)炭化水素基もしくはアシル基で置換されていてもよいヒドロキシル基、(7)炭化水素基もしくはアシル基で置換されていてもよいチオール基、(8)エステル化されていてもよいカルボキシル基、(9)シアノ基および(10)オキソ基から選ばれる置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。)で表される化合物又はその塩を反応させることを特徴とする式

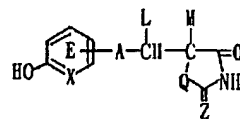
【化6】



【式中の記号は前記と同意義を示す。)で表される化合物又はその塩の製造法。

【請求項21】式

【化7】



【式中、XはCH又はNを、Aは2価の脂肪族炭化水素基を、Qは-N(R⁰)- (R⁰は水素原子又は低級アルキル基を示す。)、酸素原子又は硫黄原子を、Zは酸素原子又は硫黄原子を示し、LとMはそれぞれ水素原子を示すかあるいは互いに結合し両者で1個の結合手を形成していてもよく、E環はさらに置換されていてもよく、その置換基はDと結合して環を形成していてもよい。)で表される化合物又はその塩と式

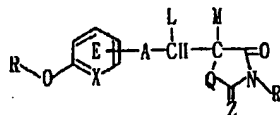
R-W

【式中、Wは脱離基を、Rは(1)置換されていてもよい複素環基、(2)ハロゲン原子、(3)ニトロ基、(4)置換されていてもよいアミノ基、(5)置換されていてもよいア

5

シル基、(6)炭化水素基もしくはアシル基で置換されていてもよいヒドロキシ基、(7)炭化水素基もしくはアシル基で置換されていてもよいチオール基、(8)エステル化されていてもよいカルボキシ基、(9)シアノ基および(10)オキソ基から選ばれる置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。)で表される化合物又はその塩を反応させることを特徴とする式

【化8】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩の製造法。

【発明の詳細な説明】

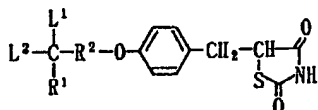
【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬とりわけ抗癌剤として有用な新規複素環化合物、その製造法及び剤に関する。

【0002】

【従来の技術】特開昭55-22636には、式

【化9】



〔式中、R¹はアルキル基、シクロアルキル基、フェニルアルキル基、フェニル基、あるいは窒素原子、酸素原子、イオウ原子から選ばれたヘテロ原子を1個または2個有する5又は6員の異項環基、または

【化10】

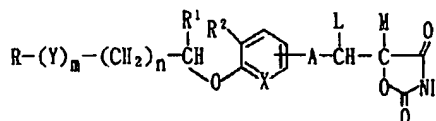


(ただしR¹、R²は同一または異なって低級アルキル基を示すかまたはR¹とR²が直接もしくは窒素原子、酸素原子、イオウ原子から選ばれたヘテロ原子を介して結合し、R¹、R²に隣接する窒素原子とともに5または6員環を形成していてもよい)で表わされる基を示す。R³は結合手または低級アルキレン基を示す。R⁴がアルキル基であるときL¹、L²は同一または異なって低級アルキル基を示すかまたはL¹とL²が結合してアルキレン基を形成していてもよい。またR³がアルキル基でないときはL¹、L²は上記定義の他に水素原子であってもよい)で表わされるチアゾリジン誘導体が記載されており、これらの化合物が血中脂質及び血糖低下作用を有することも開示されている。

【0003】特開平7-165735には、式

【化11】

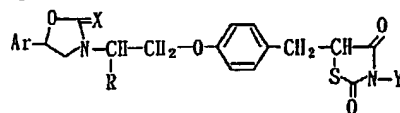
6



〔式中、Rはそれぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基を、Yは-CO-、-CH(OH)-または-NR¹- (ただしR¹は置換されていてもよいアルキル基を示す。)で示される基を、mは0または1を、nは0、1または2を、Aは炭素数1~7の2価の脂肪族炭化水素残基をそれぞれ示す。R¹は水素原子またはアルキル基を、R²は置換されていてもよいヒドロキシ基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアシル基、ニトロ基または置換されていてもよいアミノ基を示す。LおよびMはそれぞれ水素原子を示すかまたはLとMが互いに形成して両者で1個の結合手を形成していてもよい。〕で表される2、4-オキサゾリジン誘導体及びその塩と、これらの化合物の糖尿病治療薬としての用途が開示されている。

【0004】特開平6-157522には、式

【化12】



〔式中、Rは炭素数1ないし8個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基を示す。Xは酸素原子または硫黄原子を示す。Yは水素原子または基-A-COOH

(Aは炭素数1ないし6個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキレン基を示す。)を示す。Arは同一もしくは異なって1ないし5個の置換分(a)を有していてもよい炭素数6ないし10個を有するアリール基を示す。該置換分(a)としてはハロゲン、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルを有するハロアルキル、ヒドロキシ、炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキルまたは炭素数1ないし4個を有する直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシを示す。)で表されるチアゾリジン誘導体が高血糖症、高脂血症および肥満症等の予防薬および/または治療薬として有用であると開示されている。しかしながら、これらのアゾリジン化合物についての抗癌剤の用途は知られていない。

【0005】

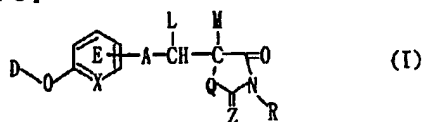
【発明が解決しようとする課題】従来より、抗癌剤の研究は幅広くなされ、より副作用が少なく、実用価値の高い抗癌剤が望まれている。例えば、初期の乳癌で転移のみられない場合でも、既知の抗癌剤の組み合わせによる補助化学療法熱心な研究にもかかわらず、治療効果は一時的なものに過ぎず、患者の根治には成功していないし、副作用や薬物による二次発癌の危険性を伴っている。さらに浸潤を伴うような進行した乳癌患者には補助

化学療法は適用できないと考えられている(例えば、デヴィタ、ヘルマン、ローゼンバーグ編、「インボータントアドヴァンス イン オンコロジー1990」ジェー・ビー・リッピンコット カンパニー(フィラデルフィア)1990の183ページ 第11節「転移集のない乳癌における補助化学療法」)。そのため、癌細胞を選択的に阻害する及び従来のものと異なった新しい作用機序に基づく抗癌剤の開発が待たれている。本発明の目的は、このようなより副作用が少なく、新しい作用機序に基づく抗癌剤を提供することである。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記目的を達成すべく種々検討した結果、アゾリジンの3位に置換基を有し、かつ5位に炭素原子を2個以上介して側鎖が置換していることに化学構造上の特徴がある式

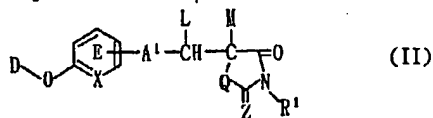
【化13】



〔式中、Dは水素原子又は置換されていてもよい炭化水素基を、XはCH又はNを、Aは2価の脂肪族炭化水素基を、Rは(1)置換されていてもよい複素環基、(2)ハロゲン原子、(3)ニトロ基、(4)置換されていてもよいアミノ基、(5)置換されていてもよいアシル基、(6)炭化水素基もしくはアシル基で置換されていてもよいヒドロキシル基、(7)炭化水素基もしくはアシル基で置換されていてもよいチオール基、(8)エステル化されていてもよいカルボキシル基、(9)シアノ基および(10)オキソ基から選ばれる置換基を有していてもよい炭化水素基を、Qは $-N(R^0)-$ (R^0 は水素原子又は低級アルキル基を示す。)、酸素原子又は硫黄原子を、Zは酸素原子又は硫黄原子を示し、LとMはそれぞれ水素原子を示すかあるいは互いに結合し両者で1個の結合手を形成していてもよく、E環はさらに置換されていてもよく、その置換基はDと結合して環を形成していてもよい。〕で表される複素環化合物〔以下、化合物(I)と称する〕又はその塩を初めて合成し、かつこの化合物(I)が予想外にも特異な化学構造に基づいて優れたチロシンキナーゼの阻害作用を有し、抗癌剤として安全に使用できることを見だし、これらに基づいて本発明を完成した。

【0007】すなわち、本発明は(1)化合物(I)又はその塩、(2)化合物(I)又はその塩を含有してなる医薬組成物、(3)式

【化14】



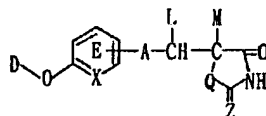
〔式中、Dは水素原子又は置換されていてもよい炭化水

素基を、XはCH又はNを、A'は結合手又は2価の脂肪族炭化水素基を、R'は水素原子又は(1)置換されていてもよい複素環基、(2)ハロゲン原子、(3)ニトロ基、(4)置換されていてもよいアミノ基、(5)置換されていてもよいアシル基、(6)炭化水素基もしくはアシル基で置換されていてもよいヒドロキシル基、(7)炭化水素基もしくはアシル基で置換されていてもよいチオール基、(8)エステル化されていてもよいカルボキシル基、(9)シアノ基および(10)オキソ基から選ばれる置換基を有していてもよい炭化水素基を、Qは $-N(R^0)-$ (R^0 は水素原子又は低級アルキル基を示す。)、酸素原子又は硫黄原子を、Zは酸素原子又は硫黄原子を示し、LとMはそれぞれ水素原子を示すかあるいは互いに結合し両者で1個の結合手を形成していてもよく、E環はさらに置換されていてもよく、その置換基はDと結合して環を形成していてもよい。ただし、A'が結合手であるとき、Dは置換されていてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物又はその塩を含有してなる抗癌剤、(4)化合物

20 剤、

【0008】(5)式

【化15】

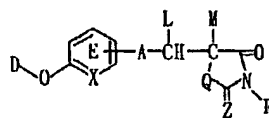


〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と式

R-W

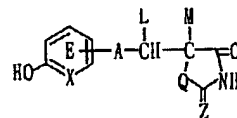
30 〔式中、Wは脱離基を、Rは前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を反応させることを特徴とする式

【化16】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩の製造法、および(6)式

40 【化17】

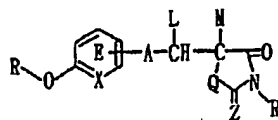


〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と式

R-W

〔式中、Wは脱離基を、Rは前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を反応させることを特徴とする式

【化18】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩の製造法に関する。

【0009】Dで示される炭化水素基としては、例えば脂肪族炭化水素基、脂環族炭化水素基、芳香族炭化水素基、芳香脂肪族炭化水素基、脂環族-脂肪族炭化水素基などが挙げられる。脂肪族炭化水素基としては、例えば炭素数1ないし10の脂肪族炭化水素基が挙げられる。このような脂肪族炭化水素基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、tert.-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert.-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチル、デシルなど炭素数1ないし10（好ましくは炭素数1ないし8）の飽和脂肪族炭化水素基（例、アルキル基）、例えばビニル（エテニル）、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、2,4-ヘキサジエニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニル、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、3-ヘキシニル、2,4-ヘキサジイニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オクチニル、ゲラニルなど炭素数2ないし10（好ましくは炭素数2ないし8）の不飽和脂肪族炭化水素基（例、アルケニル基、アルカジエニル基、アルキニル基、アルカジイニル基）などが挙げられる。

【0010】脂環族炭化水素基としては、例えば炭素数3～7の脂環族炭化水素基が挙げられる。このような脂環族炭化水素基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど炭素数3ないし7の飽和脂環族炭化水素基（例、シクロアルキル基）、1-シクロペンテニル、2-シクロペンテニル、3-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニル、2-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、1-シクロヘプテニル、2-シクロヘプテニル、3-シクロヘプテニル、2,4-シクロヘプタジエニルなど炭素数5ないし7の不飽和脂環族炭化水素基（例、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基）などが挙げられる。芳香族炭化水素基としては、例えば炭素数6～14の芳香族炭化水素基が挙げられる。このような芳香族炭化水素基としては、例えばフェニル、ナフチル（ α -ナフチル、 β -ナフチル）などの C_{6-14} アリール基などが挙げられる。

【0011】芳香脂肪族炭化水素基としては、例えば炭

素数7～20の芳香脂肪族炭化水素基が挙げられる。このような芳香脂肪族炭化水素基としては、例えば C_{7-14} アラルキル基（例えば、ベンジル、2-フェニルエチル）、 C_{7-14} アリール- C_{7-14} アルケニル基（例えば、スチリル、2-(2-ナフチル)ビニル、4-フェニル-1,3-ブタジエニルなど）などが挙げられる。脂環族-脂肪族炭化水素基としては、上記脂環族炭化水素基と脂肪族炭化水素基とが結合したもののうち、炭素数4～9のものが挙げられる。このような脂環族-脂肪族炭化水素基としては、例えばシクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、2-シクロペンテニルメチル、3-シクロペンテニルメチル、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキセニルメチル、3-シクロヘキセニルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘプチルメチル、シクロヘプチルエチルなどが挙げられる。Dで示される炭化水素基は、好ましくは脂肪族炭化水素基であり、さらに好ましくは炭素数1ないし6の脂肪族炭化水素基である。

【0012】Dで示される炭化水素基は、置換可能な位置に、例えば「置換されていてもよい複素環基」、「脂肪族鎖式炭化水素基」、「脂環族炭化水素基」、「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」、「芳香脂肪族炭化水素基」、「ハロゲン原子」、「ニトロ基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいアシル基」、「置換されていてもよいヒドロキシル基」、「置換されていてもよいチオール基」、「エステル化されていてもよいカルボキシル基」、「シアノ基」及び「オキソ基」から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい。

【0013】Dで示される炭化水素基の置換基として例示した「置換されていてもよい複素環基」における複素環基としては、環構成原子として炭素以外にN、O、Sから選ばれる1ないし4個の原子を含む5～7員複素環基または縮合環基が挙げられる。このような5～7員複素環基としては、例えば1個の硫黄原子、窒素原子または酸素原子を含む5～7員複素環基、2～4個の窒素原子を含む5～6員複素環基、1～2個の窒素原子および1個の硫黄原子または酸素原子を含む5～6員複素環基等が挙げられる。また、縮合環基としては、例えば上記した5～7員複素環基が2個以下の窒素原子をふくむ6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環と縮合した基が挙げられる。

【0014】複素環基の具体例としては、例えば、ピラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、クロマン、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、2-ピラジニル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、

イソチアゾリル、イソオキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 3, 4-トリアゾール-2-イル、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、テトラゾール-5-イル、ベンズイミダゾール-2-イル、インドール-3-イル、ベンズピラゾール-3-イル、1H-ピロロ [2, 3-b] ピラジン-2-イル、1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-6-イル、1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル、1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル、1H-イミダゾ [4, 5-b] ピラジン-2-イル、フリル、チエニル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、トリアジニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ [b] チエニル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ [1, 2-b] ピリダジニル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、イミダゾ [1, 5-a] ピリジニル、イミダゾ [1, 2-b] ピリダジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジニル、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジニル等が挙げられる。これらの中でもオキサゾリル、チアゾリルおよびトリアゾリルが好ましく、オキサゾリルまたはチアゾリルがさらに好ましい。

【0015】Dで示される炭化水素基の置換基として例示した「脂肪族鎖式炭化水素基」としては、炭素数1~15の直鎖状または分枝鎖状の脂肪族炭化水素基、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基などが挙げられる。アルキル基の好適な例としては、炭素数1~10のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、tert.-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert.-ペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘキシル、ペンチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。アルケニル基の好適な例としては、炭素数2~10のアルケニル基、例えばビニル、アリル、イソプロベニル、1-プロベニル、2-メチル-1-プロベニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルなどが挙げられる。アルキニル基の好適な例としては、炭素数2~10のアルキニル基、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルなどが挙げられる。

【0016】Dで示される炭化水素基の置換基として例示した「脂環族炭化水素基」としては、炭素数3~12の飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基などが挙げられる。シクロアルキル基の好適な例としては、炭素数3~12のシクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスシクロ [2.2.1] ヘプチル、ビスシクロ [2.2.2] オクチル、ビスシクロ [3.2.1] オクチル、ビスシクロ [3.2.2] ノニル、ビスシクロ [3.3.1] ノニル、ビスシクロ [4.2.1] ノニル、ビスシクロ [4.3.1] デシルなどが挙げられる。シクロアルケニル基の好適な例としては、炭素数5~12のシクロアルケニル基、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルなどが挙げられる。シクロアルカジエニル基の好適な例としては、炭素数5~12のシクロアルカジエニル基、例えば2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イルなどが挙げられる。

【0017】Dで示される炭化水素基の置換基として例示した「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」における芳香族炭化水素基とは、単環式または縮合多環式芳香族炭化水素基を意味し、その好適な例としては、炭素数6~14の芳香族炭化水素基、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、3,4-ジヒドロ-2-ナフチルなどが挙げられる。これらのなかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが好ましい。Dで示される炭化水素基の置換基として例示した「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」における置換基としては、例えばハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル等のC₁₋₄アルキル基等）、低級アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ等のC₁₋₅アルコキシ基等）、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アシル基（例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル等のC₁₋₄アルカノイル基など）、アミノ基、チオール基およびトリフルオロメチル基等が挙げられる。置換基の数は、例えば1~5個である。

【0018】Dで示される炭化水素基の置換基として例示した「芳香脂肪族炭化水素基」としては、例えば炭素数7~20の芳香脂肪族炭化水素基が挙げられる。このような芳香脂肪族炭化水素基としては、例えばC₇₋₁₄アラルキル基（例えば、ベンジル、2-フェニルエチル）、C₇₋₁₄アリール-C₂₋₄アルケニル基（例えば、スチリル、2-(2-ナフチル)ビニル、4-フェニル-1,3-ブタジエニルなど）などが挙げられる。

【0019】Dで示される炭化水素基の置換基として例示した「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられ、とりわけフッ素および塩素が好ましい。Dで示される炭化水素基の置換基として例示した「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば炭素数1~10のアルキル、炭素数2~10のアルケニル、炭素数1~10のアシルまたは芳香族基によりモノ-もしくはジ-置換されていてもよいアミノ基（例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリルアミノ、シクロヘキシルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ、フェニルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ等）、4ないし6員環状アミノ基（例えば、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、1-ピペラジニルなど）が挙げられる。ここにおいて、4ないし6員環状アミノ基は、①C₁₋₄アルキル基、②ハロゲン、C₁₋₄アルコキシ基またはトリフルオロメチルで置換されていてもよいC₁₋₁₄アリール基、③環構成原子として炭素以外に1ないし2個の窒素原子を含む5又は6員複素環基（例、2-ピリジル、ピリミジニル）または④6員環状アミノ基（例えば、ピペリジノ、1-ピペラジニルなど）等によりさらに置換されていてもよい。

【0020】Dで示される炭化水素基の置換基として例示した「置換されていてもよいアシル基」におけるアシル基としては、ホルミルの他例えば炭素数1~10のアルキル、炭素数2~10のアルケニルまたは炭素数6~12の芳香族基とカルボニル基の結合したもの（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピパロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサノイルカルボニル、シクロヘプタンカルボニル、クロトニル、2-シクロヘキセンカルボニル、ベンゾイル、ニコチノイル等）が挙げられる。「置換されていてもよいアシル基」における置換基としては、例えば炭素数1~3のアルキル基、炭素数1~3のアルコキシ基、ハロゲン（例、塩素、フッ素、臭素など）、ニトロ基、ヒドロキシル基、アミノ基等が挙げられる。置換基の数は、例えば1~3個である。

【0021】Dで示される炭化水素基の置換基として例示した「置換されていてもよいヒドロキシル基」におい

て、置換されたヒドロキシル基としては、例えば炭化水素基もしくはアシル基で置換されたヒドロキシル基、具体的には、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、アシルオキシ基等が挙げられる。アルコキシ基の好適な例としては、炭素数1~10のアルコキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec.-ブトキシ、tert.-ブトキシ、ベンチルオキシ、イソベンチルオキシ、ネオベンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、ノニルオキシ、シクロブトキシ、シクロベンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等が挙げられる。アルケニルオキシ基の好適な例としては、炭素数2~10のアルケニルオキシ基、例えばアリル(allyl)オキシ、クロチルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ、2-シクロペンテニルメトキシ、2-シクロヘキセニルメトキシ等が挙げられる。アラルキルオキシ基の好適な例としては、炭素数7~14のアラルキルオキシ基、例えばフェニル-C₁₋₄アルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシなど）が挙げられる。アリールオキシ基の好適な例としては、炭素数6~14のアリールオキシ基、例えばフェノキシ、4-クロロフェノキシなどが挙げられる。アシルオキシ基の好適な例としては、炭素数2~4のアシルオキシ基、例えば炭素数2~4のアルカノイルオキシ基（例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシなど）が挙げられる。

【0022】Dで示される炭化水素基の置換基として例示した「置換されていてもよいチオール基」において、置換されたチオール基としては、例えば炭化水素基もしくはアシル基で置換されたチオール基、具体的には、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アシルチオ基等が挙げられる。アルキルチオ基の好適な例としては、炭素数1~10のアルキルチオ基、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec.-ブチルチオ、tert.-ブチルチオ、ベンチルチオ、イソベンチルチオ、ネオベンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、ノニルチオ、シクロブチルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオ等が挙げられる。アルケニルチオ基の好適な例としては、炭素数2~10のアルケニルチオ基、例えばアリル(allyl)チオ、クロチルチオ、2-ペンテニルチオ、3-ヘキセニルチオ、2-シクロペンテニルメチルチオ、2-シクロヘキセニルメチルチオ等が挙げられる。アラルキルチオ基の好適な例としては、炭素数7~14のアラルキルチオ基、例えばフェニル-C₁₋₄アルキルチオ（例、ベンジルチオ、フェネチルチオなど）が挙げられる。アリールチオ基の好適な例としては、炭素数6~14のアリールチオ基、例えばフェニルチオ、4-クロロフェニルチオなどが挙げられる。アシルチオ基の好適な例としては、炭素数2~4の

アシルチオ基、例えば炭素数2~4のアルカノイルチオ基(例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオなど)が挙げられる。

【0023】Dで示される炭化水素基の置換基として例示した「エステル化されていてもよいカルボキシル基」において、エステル化されたカルボキシル基としては、例えばアルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基などが挙げられる。アルコキシカルボニル基の好適な例としては、炭素数2~5のアルコキシカルボニル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等が挙げられる。アラルキルオキシカルボニル基の好適な例としては、炭素数8~15のアラルキルオキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル等が挙げられる。アリールオキシカルボニル基の好適な例としては、炭素数7~15のアリールオキシカルボニル基、例えばフェノキシカルボニル、p-トリールオキシカルボニル等が挙げられる。

【0024】Dで示される炭化水素基の置換基として例示した複素環基は、それぞれ置換可能な位置に置換基を1~3個有していてもよい。かかる置換基としては、「脂肪族鎖式炭化水素基」、「脂環族炭化水素基」、「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」、「芳香脂族炭化水素基」、「芳香族複素環基」、「非芳香族複素環基」、「ハロゲン原子」、「ニトロ基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいアシル基」、「置換されていてもよいヒドロキシル基」、「置換されていてもよいチオール基」、「エステル化されていてもよいカルボキシル基」、「芳香族複素環-脂肪族炭化水素基」が挙げられる。ここにおいて、「脂肪族鎖式炭化水素基」、「脂環族炭化水素基」、「芳香族炭化水素基」、「芳香脂族炭化水素基」、「ハロゲン原子」、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいアシル基」、「置換されていてもよいヒドロキシル基」、「置換されていてもよいチオール基」、「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、Dで示される炭化水素基の置換基として例示したものと同様のものが挙げられる。

【0025】複素環基の置換基としての「芳香族複素環基」の好適な例としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルなどの芳香族単環式複素環基；例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ(b)チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリ

ル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチエニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトリニル、インドリジニル、ピロロ(1,2-b)ピリダジニル、ピラゾ(1,5-a)ピリジニル、イミダゾ(1,2-a)ピリジニル、イミダゾ(1,5-a)ピリジニル、イミダゾ(1,2-b)ピリダジニル、イミダゾ(1,2-a)ピリミジニル、1,2,4-トリアゾ(4,3-a)ピリジニル、1,2,4-トリアゾ(4,3-b)ピリダジニルなどの芳香族縮合複素環基などが挙げられる。

【0026】複素環基の置換基としての「非芳香族複素環基」の好適な例としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニルなどが挙げられる。複素環基の置換基としての「芳香族複素環-脂肪族炭化水素基」の好適な例としては、例えば2-フリル-C₁₋₄アルキル基(例、(2-フリル)メチルなど)、2-フリル-C₁₋₄アルケニル基(例、2-(2-フリル)ビニルなど)、チエニル-C₁₋₄アルキル基(例、チエニルメチルなど)、チエニル-C₁₋₄アルケニル基(例、2-チエニルビニルなど)等が挙げられる。Dで示される炭化水素基の置換基としての複素環の置換基としては、上記の中でも例えばスチリル、フェニル、ナフチル、フリル、チエニル、C₁₋₄アルケニル基、C₁₋₄アルキル基などが特に好ましい。

【0027】Dは、好ましくは置換されていてもよい複素環基で置換された炭化水素基であり、さらに好ましくは、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルケニル基、C₁₋₄シクロアルキル基、C₁₋₄アリール基、C₁₋₄アラルキル基、C₁₋₄アリール-C₁₋₄アルケニル基、芳香族複素環基、芳香族複素環-C₁₋₄アルキル基および芳香族複素環-C₁₋₄アルケニル基から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいオキサゾリルもしくはチアゾリル基で置換された炭化水素基である。

【0028】RまたはR'で示される炭化水素基としては、例えばDとして例示した炭化水素基と同様のものなどが挙げられる。RまたはR'で示される炭化水素基の置換基としては、(1)「置換されていてもよい複素環基」、(2)「ハロゲン原子」、(3)「ニトロ基」、(4)「置換されていてもよいアミノ基」、(5)「置換されていてもよいアシル基」、(6)「炭化水素基もしくはアシル基で置換されていてもよいヒドロキシル基」、(7)

「炭化水素基もしくはアシル基で置換されていてもよいチオール基」、(8)「エステル化されていてもよいカルボキシル基」、(9)「シアノ基」及び(10)「オキシ基」が挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし4個である。これらの置換基は、Dで示される炭化水素基の置換基として例示したものと同様のものが用いられる。RまたはR'で示される置換されていてもよい炭化水素基の置換基としては、「置換されていてもよい複素環基」、「ハロゲン原子」、「ニトロ基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいアシル基」、

「エステル化されていてもよいカルボキシル基」、「シアノ基」及び「オキシ基」が好ましく、さらに好ましくは「置換されていてもよい複素環基」及び「置換されていてもよいアミノ基」である。
【0029】上記「置換されていてもよい複素環基」における複素環基としては、オキサゾリルまたはチアゾリルが好ましい。また、「置換されていてもよい複素環基」における置換基としては、C₁₋₆アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピルなど）；C₁₋₆アルケニル基（例えば、エチニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニルなど）；C₁₋₆シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど）；C₁₋₆アリール基（例えば、フェニル、ナフチル、アントリルなど）；C₁₋₆アラールキル基（例えば、ベンジル、2-フェニルエチル）；C₁₋₆アリール-C₁₋₆アルケニル基（例えば、スチリル、2-(2-ナフチル)ビニル、4-フェニル-1,3-ブタジエニルなど）；芳香族複素環基（例えば、フリル、チエニルなど）；芳香族複素環-C₁₋₆アルキル基（例えば、(2-フリル)メチルなど）；芳香族複素環-C₁₋₆アルケニル基（例えば、2-(2-フリル)ビニルなど）などが好ましい。

【0030】「置換されていてもよいアミノ基」における置換されたアミノ基としては、C₁₋₆アシルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ等のC₁₋₆アルカノイルアミノなど）；モノ-もしくはジ-C₁₋₆アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）；①C₁₋₆アルキル基、②ハロゲン、C₁₋₆アルコキシ基またはトリフルオロメチルで置換されていてもよいC₁₋₆アリール基、③環構成原子として炭素以外に1ないし2個の窒素原子を含む5又は6員複素環基（例、2-ピリジル、ピリミジニル）または④6員環状アミノ基（例えば、ピペリジノ、1-ピペラジニルなど）で置換されていてもよい4ないし6員環状アミノ基（例えば、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、1-ピペラジニル、4-ピペリジノ-1-ピペリジニル、4-(3-クロロフェニル)ピペラジニル、4-メチルピペラジニル、4-フェニルピペラジニル、4-(4-フルオロフェニル)ピペラジニル、4-(4-メ

トキシフェニル)ピペラジニル、4-(2-ピリジル)ピペラジニル、4-(ピリミジニル)ピペラジニル、4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジニルなど)が好ましい。「置換されていてもよいアミノ基」は、好ましくは①C₁₋₆アルキル基、②ハロゲン、C₁₋₆アルコキシ基またはトリフルオロメチルで置換されていてもよいC₁₋₆アリール基、③環構成原子として炭素以外に1ないし2個の窒素原子を含む5又は6員複素環基または④6員環状アミノ基で置換されていてもよい4ないし6員環状アミノ基である。

【0031】R'は、水素原子または(1)「置換されていてもよい複素環基」、(2)「ハロゲン原子」、(3)「ニトロ基」、(4)「置換されていてもよいアミノ基」、(5)「置換されていてもよいアシル基」、(6)「炭化水素基もしくはアシル基で置換されていてもよいヒドロキシル基」、(7)「炭化水素基もしくはアシル基で置換されていてもよいチオール基」、(8)「エステル化されていてもよいカルボキシル基」、(9)「シアノ基」および(10)「オキシ基」から選ばれる置換基を有していてもよい炭化水素基を示すが、好ましくは(1)~(10)から選ばれる置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。

【0032】RおよびR'は、好ましくは①置換されていてもよい複素環基または②置換されていてもよいアミノ基で置換された炭化水素基である。RおよびR'は、さらに好ましくは(a)C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルケニル基、C₁₋₆シクロアルキル基、C₁₋₆アリール基、C₁₋₆アラールキル基、C₁₋₆アリール-C₁₋₆アルケニル基、芳香族複素環基、芳香族複素環-C₁₋₆アルキル基および芳香族複素環-C₁₋₆アルケニル基から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいオキサゾリルもしくはチアゾリル基；または(b)①C₁₋₆アルキル基、②ハロゲン、C₁₋₆アルコキシ基またはトリフルオロメチルで置換されていてもよいC₁₋₆アリール基、③環構成原子として炭素以外に1ないし2個の窒素原子を含む5又は6員複素環基または④6員環状アミノ基で置換されていてもよい4ないし6員環状アミノ基で置換された炭化水素基である。

【0033】AまたはA'で示される2価の脂肪族炭化水素基としては、炭素数1~7のものが好ましく、直鎖状、分枝状のいずれでもよく、また飽和、不飽和のいずれでもよい。その具体例としては、例えば-CH₂-, -CH(CH₃)-, -(CH₂)₂-, -CH(C₂H₅)-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(C₂H₅)₂-, -(CH₂)₂-などの飽和のもの、例えば-CH=CH-, -C(CH₃)=CH-, -CH=CH-C₂H₅-, -C(C₂H₅)=CH-, -CH₂-CH=CH-C₂H₅-, -CH₂-CH₂-CH=CH-CH₂-, -CH=CH-CH=CH-CH₂-, -CH=CH-CH=CH-CH₂-, -CH=CH-CH=CH-CH₂-など不飽和のものが挙げられる。AまたはA'は、さらに好ましくは炭素数1~

4の2価の脂肪族炭化水素基であり、なかでも飽和のものが好ましい。AまたはA'は、特に好ましくは $-\text{CH}_2-$ または $-(\text{CH}_2)_n-$ である。

【0034】Xは、CHまたはNを示すが、好ましくはCHである。Qは、 $-\text{N}(\text{R}^0)-$ (R^0 は水素原子または低級アルキル基を示す)、酸素原子又は硫黄原子を示すが、好ましくは酸素原子である。ここにおいて、 R^0 で表される低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチルなど炭素数1~4のものが挙げられる。Zは、酸素原子又は硫黄原子を示すが、好ま



は、好ましくは



または



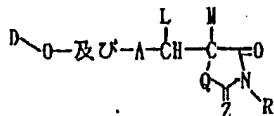
を示す。

【0037】Dには、例えば式 $\text{R}^1-(\text{Y})_n-(\text{CH}_2)_m-$ $-\text{CH}(\text{D}')-$

(式中、 R^1 は置換されていてもよい炭化水素基を、mは0または1を、nは0、1または2を、Yは $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 又は $-\text{N}(\text{R}')-$ (ただし R' は置換されていてもよいアルキル基を示す) を、 D' は水素原子または低級アルキル基を示す。) で表わされる基が含まれる。 R' で表される置換されていてもよい炭化水素基としては、Dとして例示した炭化水素基と同様のものが挙げられる。mは、0または1を示すが、0が好ましい。nは0、1または2を示すが、0または1が好ましく、0が最も好ましい。Yは $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ または $-\text{N}(\text{R}')-$ を示すが、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ または $-\text{N}(\text{R}')-$ が好ましい。 R' で示される「置換されていてもよいアルキル基」におけるアルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、tert.-ブチルなど炭素数1~4のものが挙げられる。また、「置換されていてもよいアルキル基」における置換基としては、例えばハロゲン (フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、炭素数1~4のアルコキシ基 (例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec.-ブトキシ、tert.-ブトキシなど)、ヒドロキシル基、ニトロ基、炭素数1~4のアシル基 (例えばホルミル、アセチル、プロピオニル等のアルカノイル基など) などが挙げられる。

【0038】E環は、

【化20】



のほか、さらに低級 (C_{1-4}) アルキル基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、tert.-ブチルなど)、低級 (C_{1-4}) アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、ブ

しくは酸素原子である。L及びMは、好ましくは水素である。

【0035】本発明の化合物において、LとMとが互いに結合して両者で1個の結合手を形成するとき、アゾリジン環5位の二重結合に関し、(E)体及び(Z)体が存在する。また、L及びMがそれぞれ水素原子を示すとき、アゾリジン環5位の不斉炭素による(R)体及び(S)体の光学異性体が存在する。

【0036】本発明化合物において、部分構造式

【化19】

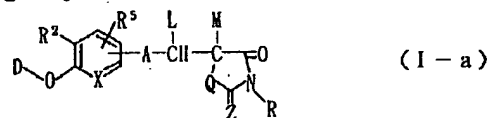


または



ロボキシ、イソプロボキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec.-ブトキシ、tert.-ブトキシなど)、ハロゲン (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、アミノ基、ニトロ基又はヒドロキシル基等から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい。とりわけ、E環がさらに置換されていてもよい例としては、式

【化21】

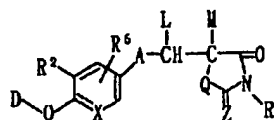


(I-a)

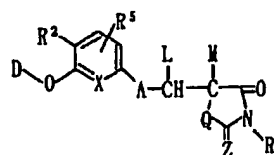
(式中、 R^1 及び R^2 は同一または異なって水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子またはヒドロキシル基を示すか、または R^1 とDが互いに結合して窒素原子または酸素原子を含んでもよい5または6員の複素環を形成していることを示し、他の記号は前記と同意義を示す。) で表される化合物又はその塩が挙げられる。 R^1 及び R^2 で表される低級アルキル基としては、炭素数1~4のアルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、tert.-ブチルが挙げられる。 R^1 及び R^2 で表される低級アルコキシ基としては、炭素数1~4のアルコキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec.-ブトキシ、tert.-ブトキシが挙げられる。 R^1 及び R^2 で表されるハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられるが、好ましくはフッ素または塩素である。

【0039】特に式(I-a)で表される化合物は、次式で表される化合物を含む。

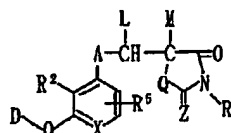
【化22】



(I-a-1)



(I-a-2)



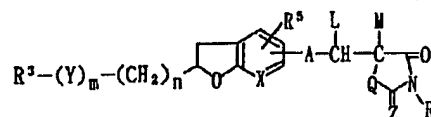
(I-a-3)

〔式中、各記号は前記と同意義である。〕

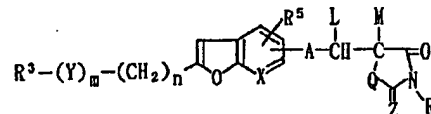
化合物の薬効および毒性などを考慮すると、式 (I-a-1)、(I-a-2) および (I-a-3) で表される化合物の中でも式 (I-a-1) および (I-a-2) で表される化合物が好ましく、式 (I-a-1) で表される化合物が最も好ましい。

【0040】式 (I-a) において、L と M が互いに結合して両方で1個の結合手を形成する化合物は、式

〔化23〕



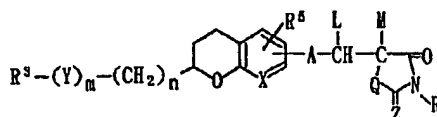
(I-c-1)



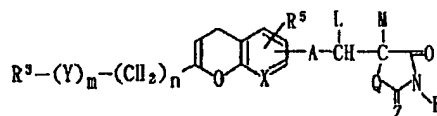
(I-c-2)

(2) D と R' が互いに結合して6員の複素環を形成している。

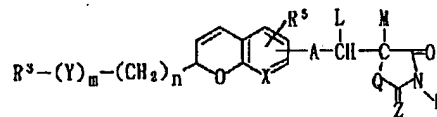
〔化26〕



(I-c-3)



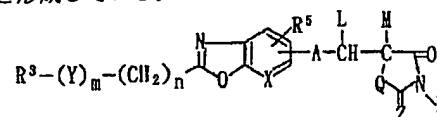
(I-c-4)



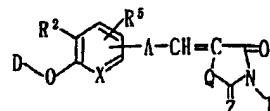
(I-c-5)

【0042】(3) D と R' が互いに結合して窒素原子を含んで5員の複素環を形成している。

〔化27〕



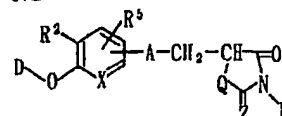
(I-c-6)



(I-b-1)

〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表され、また L と M がそれぞれ水素原子である化合物は、式

〔化24〕



(I-b-2)

〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される。式 (I-b-1) および (I-b-2) で表される化合物の中でも式 (I-b-2) で表される化合物が好ましい。

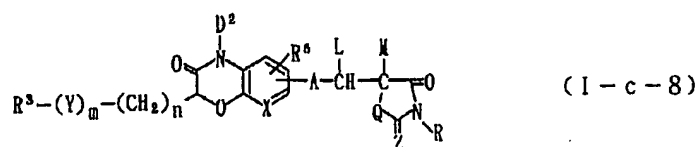
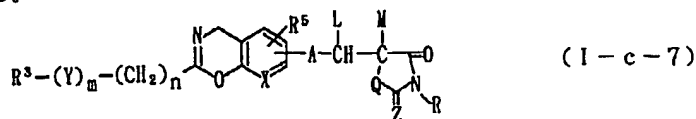
【0041】一般式 (I) において、E 環の置換基 (R') が D と結合して環 (例、窒素原子を含んでいてもよい5または6員の複素環) を形成する化合物としては、例えば次式で表される化合物が挙げられる。

(1) D と R' が互いに結合して5員の複素環を形成している。

〔化25〕

(4) DとR'が互いに結合して窒素原子を含んで6員の複素環を形成している。

【化28】

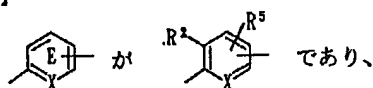


〔式中、D'は水素原子または低級アルキル基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。〕

D'で表される低級アルキル基としては、炭素数1~4のアルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、tert.-ブチルが挙げられる。式(I-c-1)~(I-c-8)で表される化合物の中でも、式(I-c-1)、(I-c-2)、(I-c-3)および(I-c-6)で表される化合物が好ましい。

【0043】一般式(I)または(II)で表される化合物の好ましい例としては、例えばDがC₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルケニル基、C₁₋₄シクロアルキル基、C₁₋₄アリール基、C₁₋₄アラール基、C₁₋₄アリール-C₁₋₄アルケニル基、芳香族複素環基、芳香族複素環-C₁₋₄アルキル基および芳香族複素環-C₁₋₄アルケニル基から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいオキサゾリルもしくはチアゾリル基で置換された炭素数1ないし6の脂肪族炭化水素基；XがCH；AまたはA'が炭素数1~4の2価の脂肪族炭化水素基；RまたはR'が(a) C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルケニル基、C₁₋₄シクロアルキル基、C₁₋₄アリール基、C₁₋₄アラール基、C₁₋₄アリール-C₁₋₄アルケニル基、芳香族複素環基、芳香族複素環-C₁₋₄アルキル基および芳香族複素環-C₁₋₄アルケニル基から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいオキサゾリルもしくはチアゾリル基または(b) ①C₁₋₄アルキル基、②ハロゲン、C₁₋₄アルコキシ基またはトリフルオロメチルで置換されていてもよいC₁₋₄アリール基、③環構成原子として炭素以外に1ないし2個の窒素原子を含む5又は6員複素環基または④6員環状アミノ基で置換されていてもよい4ないし6員環状アミノ基で置換された炭素数1ないし6の脂肪族炭化水素基；Q及びZが酸素原子；L及びMが水素原子；E環、すなわち、部分構造式

【化29】



かつ、R¹及びR²が同一または異なって水素原子またはC₁₋₄アルコキシ基である化合物が挙げられる。

【0044】一般式(I)または(II)で表される化合

物の好ましい具体例としては、例えば、5-[3-[3-メトキシ-4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチル]-2, 4-オキサゾリジンジオン、5-[3-[3-メトキシ-4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-チアゾリルメチル]-2, 4-オキサゾリジンジオン、5-[3-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチル]-2, 4-オキサゾリジンジオン、5-[3-[3, 5-ジメトキシ-4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチル]-2, 4-オキサゾリジンジオン、5-[2-[4-メトキシ-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-3-[3-[4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオンまたは5-[2-[4-メトキシ-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-3-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオン等が挙げられる。

【0045】本発明の目的化合物(I)及び(II)の塩としては、薬学的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジ

50

ルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。本発明の目的化合物(I)及び(II)又はそれらの塩は、水和物として用いてもよい。本発明の目的化合物(I)及び(II)またはそれらの薬学的に許容される塩は、毒性が低く、そのまま医薬として、もしくは自体公知の薬理学的に許容しうる担体、賦形剤、増量剤などと混合して人を含む哺乳動物(例えば、ウマ、ウシ、犬、猫、ラット、マウス、ウサギ、ブタ、サル等)に対して医薬組成物として用いることができる。

【0046】本発明化合物(I)及び(II)又はそれらの塩は、癌細胞増殖抑制作用やチロシンキナーゼ阻害作用を有し、抗癌剤として有用である。さらに詳しくは、ヒト癌細胞のなかでも特にヒト乳癌細胞株の増殖を選択的に阻害することにより主として乳房に発生する悪性腫瘍ならびにリンパ節、骨、脳、肝臓などの臓器に遠隔転移した乳癌転移巣、および治療の後に増悪し再発した原発および転移巣の乳癌の増殖を抑制する抗癌剤としてすぐれた効果を奏する。また、本発明化合物(I)及び

(II)又はそれらの塩は、インスリン感受性増強作用に基づく糖尿病治療薬としても有用である。本発明化合物(I)及び(II)又はそれらの塩は、低毒性であり、安全である。例えば、実施例36の化合物を1日当たり10mg/kgの割合で14日間マウスに経口投与した場合、死亡例はなく、また体重の減少は認められなかった。本発明化合物(I)及び(II)又はそれらの塩を医薬として、ヒト等の哺乳動物に投与するにあたって、投与方法は通常例えば錠剤、カプセル剤(ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む)、散剤、顆粒剤などとして経口的に用いられるが、場合によっては注射剤、坐剤、ペレットなどとして非経口的に投与できる。化合物

(I)及び(II)又はそれらの塩の投与量は、投与ルート、症状等によって異なるが、例えば悪性腫瘍を持つ患者(体重40ないし80kg)に経口投与する場合1日0.05~200mg/kg、好ましくは0.1~100mg/kg、特に5~50mg/kgである。この量を1日1ないし3回に分けて投与するのが望ましい。

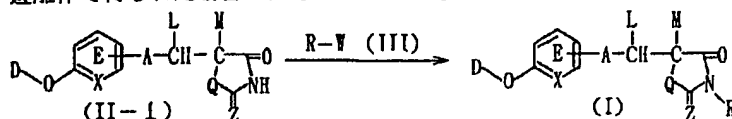
【0047】本発明の目的化合物(I)及び(II)又はそれらの塩は、薬学的に許容される担体と配合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの固形製剤;またはシロップ剤、注射剤などの液状製剤として経口または非

経口的に投与することができる。薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用されている各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤;液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤の好適な例としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられる。

【0048】溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤;例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤の好適な例としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。本発明製剤は、目的化合物(I)、(II)又はその塩を製剤全量に対して0.1~90%(w/w)含有させることにより、常法に従って製造することができる。

【0049】本発明化合物(II)またはその塩〔以下化合物(I)またはその塩を含む〕は、例えば以下の製造法によって製造することができる。尚、以下の製造法において、式(VI)の化合物を除く他の化合物は、それぞれ各式で表される化合物のみならず、それらの塩を用いてもよい。これらの塩としては、例えば化合物(I)、

(II)の塩として前記した塩が挙げられる。また、各製法において、生成物が遊離体で得られた場合は、その塩



〔式中、各記号は前記と同意義を有する。〕

式中、Wで示される脱離基としては、例えばハロゲン原子(例、塩素、臭素、ヨウ素)、メタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等が挙げられる。本法では、化合物(II-1)と化合物(III)を縮合して化合物(I)を製造する。本反応は、常法に従い、塩基の存在下、適宜の溶媒中で行われる。溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素；ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル類；アセトン、2-ブタノンなどのケトン類；N,N-ジメチルホルムアミド；ジメチルスルホキシド；クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類及びこれらの混合溶媒などが挙げられる。塩基としては、例えば水酸化ナト

リウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン等のアミン類；水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの金属水素化物；ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウム tert.-ブトキシド等が挙げられ、これら塩基の使用量は、化合物(II-1)に対し、1~5モル当量程度が好ましい。反応温度は、通常-50℃~150℃、好ましくは約-10℃~100℃である。反応時間は、0.5~50時間である。このようにして得られる化合物(I)は、公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

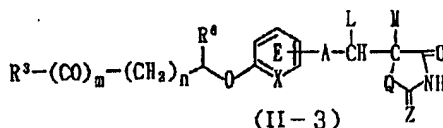
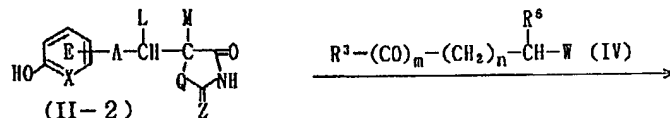
【0050】A法

【化30】

リウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン等のアミン類；水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの金属水素化物；ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウム tert.-ブトキシド等が挙げられ、これら塩基の使用量は、化合物(II-1)に対し、1~5モル当量程度が好ましい。反応温度は、通常-50℃~150℃、好ましくは約-10℃~100℃である。反応時間は、0.5~50時間である。このようにして得られる化合物(I)は、公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0051】B法

【化31】



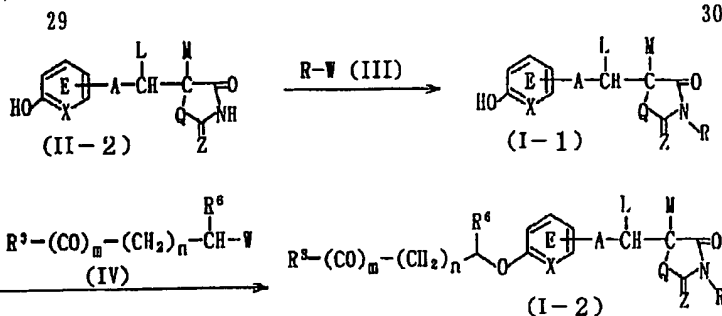
〔式中、R⁴は水素原子、低級アルキル基を示し、他の記号は前記と同意義を有する。〕

R⁴で表されるアルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert.-ブチルなど炭素数1ないし4のものが挙げられる。本法では、化合物(II-2)と化合物(IV)を縮合して化合物(II-3)を製造する。本反応は、A法と同様の塩基の存在下、同様の溶媒中で行われる。塩基の使用量は、化合物(II-2)に対し、2~5モル当量程度が好ましい。化合物(IV)の使用量は、化合物(II-2)に対し、0.

8~1.2モル当量程度が好ましい。反応温度は、通常-50℃~150℃、好ましくは約-10℃~100℃である。反応時間は、0.5~50時間である。このようにして得られる化合物(II-3)は、公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0052】C法

【化32】



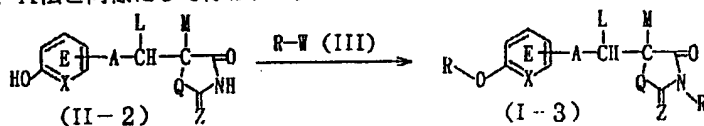
〔式中、各記号は前記と同意義を有する。〕

本法では、化合物 (II-2) と化合物 (III) を縮合して化合物 (I-1) を製造し、ついで化合物 (I-1) と化合物 (IV) とを縮合して化合物 (I-2) を製造する。化合物 (II-2) と化合物 (III) との反応は、B法と同様に行われる。また、化合物 (I-1) と化合物 (IV) との反応は、A法と同様に行われる。こ

10 のようにして得られた化合物 (I-1) および (I-2) は、公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0053】D法

【化33】



〔式中、各記号は前記と同意義を有する。〕

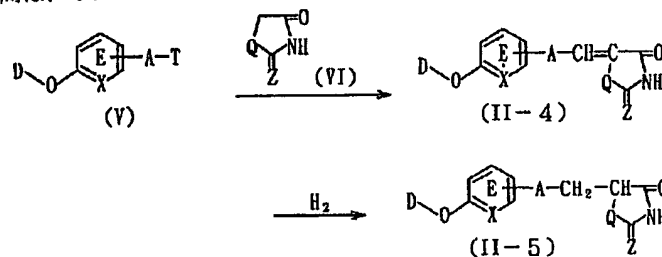
本法では、化合物 (II-2) と化合物 (III) を縮合して化合物 (I-3) を製造する。本反応は、A法と同様の塩基の存在下、同様の溶媒中で行われる。塩基の使用量は、化合物 (II-2) に対し、2～5モル当量程度が好ましい。化合物 (III) の使用量は、化合物 (II-2) に対し、2～5モル当量程度が好ましい。反応温度は、通常 -50℃～150℃、好ましくは約 -10℃～100℃である。反応時間は、0.5～50時間であ

る。このようにして得られる化合物 (I-3) は、公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0054】A法に用いる化合物 (II-1) は、E法に従い、化合物 (V) より製造することができる。

E法

【化34】



〔式中、TはCHOまたは-CH(J)、(Jは低級アルコキシ、低級アルキルチオまたは低級アシルチオを示す。)を、他の記号は前記と同意義を有する。〕ここにおいて、低級アルコキシとしては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシなど炭素数1～4のものが挙げられる。低級アルキルチオとしては、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオなど炭素数1～4のものが挙げられる。低級アシルチオとしては、例えばアセチルチオ、プロピオニルチオなど炭素数1～4のものが挙げられる。また、-CH(J)、において、2つのJが互いに結合してエチレンジオキシ、プロピレンジオキシ、ジチオトリメチレン等を形成していてもよい。す

なわち、-CH(J)、は保護されたアルデヒド基を意味する。

【0055】本法では、化合物 (V) と化合物 (VI) を縮合して化合物 (II-4) を製造する。化合物 (V) と化合物 (VI) の縮合は、塩基の存在下、溶媒中で行われる。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、2-メトキシエタノール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；エチルエーテル、イソプロピルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド；ジメチルスルホキシド；酢酸が挙げられる。塩基としては、例えばナトリウムアルコキシド (例、ナトリウムメトキシド、ナトリウム

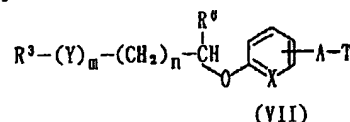
ムエトキシド等)、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、酢酸ナトリウムやピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン等の2級アミン類が用いられる。化合物(VI)の使用量は、化合物(V)に対して1~10モル当量、好ましくは1~5モル当量である。塩基の使用量は、化合物(V)に対して0.01~5モル当量、好ましくは0.05~2モル当量である。反応温度は、0~150℃、好ましくは20~100℃である。反応時間は、0.5~30時間である。このようにして製造される化合物(II-4)は、アゾリジン環5位の二重結合に関し(E)体および(Z)体の混合物として得られることもある。

【0056】ついで、化合物(II-4)を還元反応に付すことにより化合物(II-5)を製造することができる。本還元反応は、常法に従い、溶媒中、触媒の存在下、1~150気圧の水素雰囲気で行われる。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、2-メトキシエタノール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；エチルエーテル、イソプロピルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル；酢酸またはこれらの混合溶媒が挙げられる。触媒としては、例えば二

ツケル化合物、亜鉛化合物などの金属；パラジウム、白金、ロジウムなどの遷移金属触媒等を用いることにより有利に行われる。反応温度は、 $0 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $10 \sim 120^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、 $0.5 \sim 100$ 時間である。このようにして得られる化合物(II-4)および(II-5)は、公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0057】E法に用いる化合物(V)は、例えば特開平7-101945記載の方法に従って製造することができる。特開平7-101945には、下記一般式で表される化合物(VII)の製造法が記載されている。

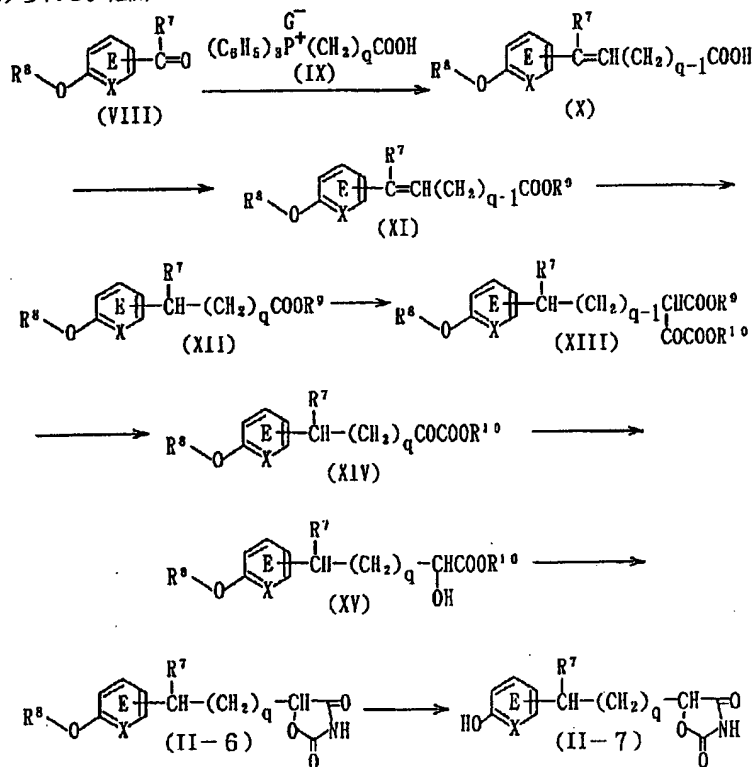
【化 3 5】



〔式中、各記号は前記と同意義を有する。〕。B法、C法およびD法に用いられる化合物(II-2)のうち、QおよびZが酸素原子で、LおよびMが水素原子である2,4-オキサソリジン誘導体は、F法に従って製造することができる。

【0058】F法

【化36】



〔式中、 R^8 はイソプロピルまたはベンジル基を、 R^1 は低級アルキル基を、 G はハロゲン原子、 q は1, 3, 4, 5または6を、 R^9 および R^{10} は同一または異なつ

て低級アルキル基またはアラルキル基を示し、その他の記号は前記と同意義を有する。〕

【0059】ここにおいて、 R^1 で表される低級アルキ

ル基としては、炭素数1~4のアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルなど)が挙げられる。 R^1 で表される低級アルキル基としては、炭素数1~4のアルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、tert.-ブチルなど)が挙げられる。 R^1 で表されるアラルキル基としては、アリール基を置換基として有するアルキル基(すなわちアリールアルキル基)を意味する。該アリール基としては、例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられ、これらは前記低級アルキル基(炭素数1~4のもの)、ハロゲン原子(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、水酸基、ニトロ基等の置換基を有していてもよい。アリールアルキル基中のアルキル基としては、メチル、エチル、プロピルなど炭素数1~4のものが挙げられる。該アラルキル基の好適な例としては、例えばベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、(1-ナフチル)メチル、(2-ナフチル)メチルなどが挙げられ、なかでもベンジル、フェネチルなどが好ましい。 R^1 で表される低級アルキル基またはアラルキル基としては、 R^1 と同様のものが挙げられる。 G で表されるハロゲン原子としては塩素、臭素およびヨウ素が挙げられる。

【0060】本法では、まずカルボニル誘導体(VIII)とホスホニウム塩(IX)との反応によりカルボン酸誘導体(X)を製造する。化合物(VIII)と化合物(IX)の反応は、ジメチルスルホキシド中、水素化ナトリウムの存在下に行われる。水素化ナトリウムの使用量は、化合物(VIII)に対し、2~5モル当量程度、化合物(IX)の使用量は、化合物(VIII)に対して1~3モル当量程度が好ましい。反応温度は、通常 -50°C ~ 150°C 、好ましくは約 -10°C ~ 100°C である。反応時間は、0.5~50時間である。得られたカルボン酸誘導体

(X)をエステル化して化合物(XI)を製造する。本エステル化反応は、それ自体公知の方法で行うことができる。このような方法としては、例えば化合物(X)とアルコール($R^2\text{OH}$)を酸の存在下に直接反応させてエステル化する方法；化合物(X)の反応性誘導体、例えば酸無水物、酸ハライド(酸クロリド、酸ブロミド)、イミダゾリドあるいは混合酸無水物(例、メチル炭酸との無水物、エチル炭酸との無水物、イソブチル炭酸との無水物など)などをアルコール($R^2\text{OH}$)と適宜反応させる方法；または塩基の存在下、化合物(X)と R^2-G を反応させる方法などが用いられる。ついで、化合物(XI)を接触還元反応に付し、化合物(XII)を製造する。本接触還元反応は、E法における化合物(II-4)の還元反応と同様にして行われる。

【0061】ついで化合物(XII)を塩基の存在下、シュウ酸エステル(COOR^3)、と反応させる。化合物(XI)とシュウ酸エステル(COOR^3)、との反応は、常法に従い、塩基の存在下、適宜の溶媒中で行われる。溶媒と

しては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、2-メトキシエタノール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；エチルエーテル、イソプロピルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類が挙げられる。塩基としては、例えばナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウム tert.-ブトキシド等が挙げられ、これら塩基の使用量は、化合物(XII)に対し、1~5モル当量程度である。また、シュウ酸エステル(COOR^3)の使用量は、化合物(XII)に対し、1~5モル当量程度が好ましい。反応温度は、通常 -50°C ~ 150°C 、好ましくは約 -10°C ~ 100°C である。反応時間は、0.5~50時間である。得られた縮合生成物(XIII)は、脱炭酸反応に付し、 α -ケトエステル(XIV)を製造する。本脱炭酸反応は、含水ジメチルスルホキシド中、塩化ナトリウムまたは塩化リチウム等の存在下、加熱することにより行われる。塩化ナトリウムまたは塩化リチウムの使用量は、1~5モル当量である。反応温度は、 50°C ~ 150°C 、好ましくは約 80°C ~ 120°C である。反応時間は、0.5~50時間である。

【0062】得られる α -ケトエステル(XIV)を還元反応に付すことにより化合物(XV)を製造する。本還元反応は、それ自体公知の方法で行うことができる。このような方法としては、例えば金属水素化物による還元；金属水素錯化合物による還元；ジボランおよび置換ボランによる還元；接触水素添加等が用いられる。すなわち、この反応は化合物(XIV)を還元剤で処理することにより行われる。還元剤としては、水素化ホウ素アルカリ金属(例、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等)、水素化アルミニウムリチウムなどの金属水素錯化合物；水素化ナトリウムなどの金属水素化物；有機スズ化合物(例、水素トリフェニルスズ等)；ニッケル化合物、亜鉛化合物などの金属および金属塩；パラジウム、白金、ロジウムなどの遷移金属触媒と水素とを用いる接触還元剤およびジボランなどが挙げられるが、なかでも水素化ホウ素アルカリ金属(例、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等)を用いることにより有利に行われる。この反応は、反応に影響を及ぼさない有機溶媒中で行われる。溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、2-メトキシエタノールなどのアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類あるいはこれらの混合溶媒などが還元剤の種類により適宜選択して用いられる。反応温度は、

-20℃~150℃, 特に0℃~100℃が好適である。反応時間は、約1~24時間程度である。

【0063】ついで、化合物(XV)を、閉環反応に付し、2,4-オキサゾリジン誘導体(II-6)を製造する。閉環反応は、自体公知の方法により行われる。このような方法としては、例えば化合物(XV)とシアン酸アルカリ金属とを反応させる方法；または塩基の存在下、化合物(XV)と尿素とを反応させる方法等が挙げられる。例えば化合物(XV)とシアン酸アルカリ金属(シアン酸カリウムまたはシアン酸ナトリウム)との反応は、適宜の溶媒中で行われる。溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、2-メトキシエタノール、ブタノール等のアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)；ジメチルスルホキシド；アセトニトリルまたはこれらの混合溶媒が挙げられる。シアン酸アルカリ金属の使用量は、化合物(XV)に対し、1~10モル当量、好ましくは1~5モル当量である。反応温度は、0~180℃、好ましくは30~150℃である。反応時間は、0.5~100時間である。

【0064】このようにして得られる化合物(II-6)のアルカリ金属塩を、常法により酸で処理することにより、化合物(II-6)の遊離体を製造する。本酸処理は、適宜の溶媒あるいは溶媒なしで行われる。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、2-メトキシエタノール、ブタノール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；エチルエーテル、イソプロピルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル；アセトニトリルまたはこれらの混合溶媒が挙げられる。酸としては、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸等の無機酸を過剰に用いることが好ましいが、酢酸、クエン酸、酒石

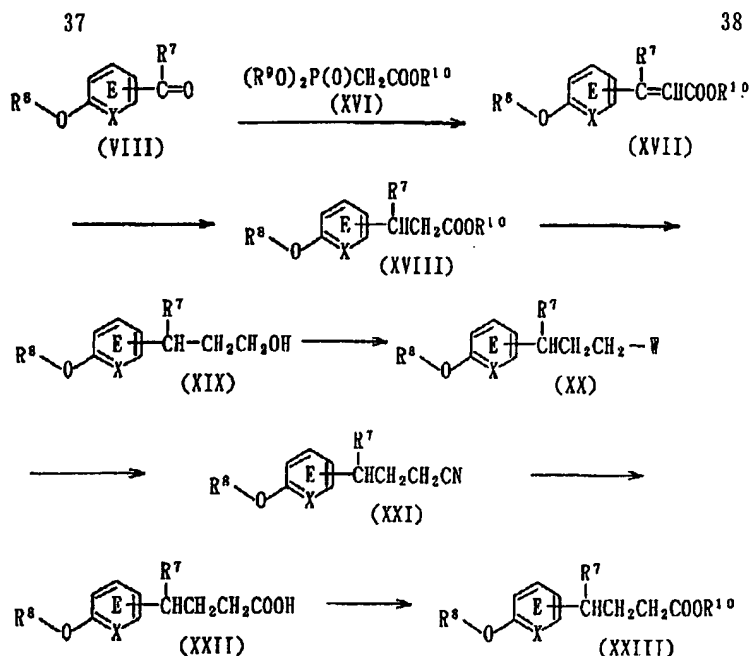
酸等の有機酸も用いることができる。

【0065】ついで、化合物(II-6)のR¹を脱離することにより化合物(II-7)を製造する。例えばR¹がベンジル基の場合、化合物(II-6)をE法における化合物(II-4)の接触還元反応と同様に処理することにより、化合物(II-7)を製造する。また、R¹がイソプロピル基の場合、化合物(II-6)を四塩化チタンとの反応に付すことにより化合物(II-7)を製造する。化合物(II-6)と四塩化チタンとの反応は、適宜の有機溶媒中で行われる。溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類あるいはこれらの混合溶媒などが適宜選択して用いられる。四塩化チタンの使用量は、化合物(II-6)に対し、1~10モル当量、好ましくは1~5モル当量である。反応温度は-50℃~100℃、特に-20℃~80℃が好適である。反応時間は、約1~24時間程度である。このようにして得られる2,4-オキサゾリジン誘導体(II-6)および(II-7)は、公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0066】F法で使用される化合物(IX)は、例えばジャーナル オブ メディシナルケミストリー(Journal of Medicinal Chemistry)、28巻、287頁(1985年)記載の方法に従って製造される。F法に挙げられる一般式(II-6)および(II-7)で表される2,4-オキサゾリジン誘導体のうち、qが2の化合物は、G法に従って製造されるエステル誘導体(XXIII)から誘導することができる。

【0067】G法

【化37】



〔式中、各記号は前記と同意義を有する。〕

本法では、まずカルボニル誘導体 (VIII) をホスホノ酢酸誘導体 (XVI) と反応させて不飽和エステル誘導体 (XVII) を製造する。化合物 (VIII) と化合物 (XVI) の反応は、常法に従い塩基の存在下適宜の溶媒中で行われる。溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素；ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類；N, N-ジメチルホルムアミド；ジメチルスルホキシド；クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類及びこれらの混合溶媒が挙げられる。塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン等のアミン類；水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの金属水素化物；ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウム tert.-ブトキシド等が挙げられ、これら塩基の使用量は、化合物 (VIII) に対し、1～5モル当量程度が好ましい。化合物 (XVI) の使用量は、化合物 (VIII) に対し1～5モル当量、好ましくは1～3モル当量程度である。反応温度は、通常-50℃～150℃、好ましくは約-10℃～100℃である。反応時間は、0.5～30時間である。

【0068】について、化合物 (XVII) をE法における化合物 (II-4) の接触還元反応と同様に処理することにより化合物 (XVIII) を製造する。さらに、化合物 (XVIII) をF法における化合物 (XIV) の還元反応と同様に処理することによりアルコール誘導体 (XIX) を製造する。アルコール誘導体 (XIX) は、自体公知の方法、例えば塩化チオニルによるクロル化、三臭化リンによるブ

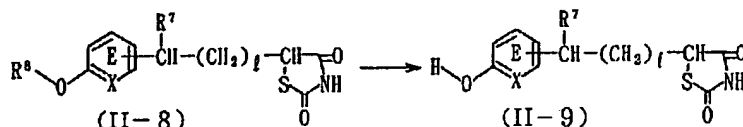
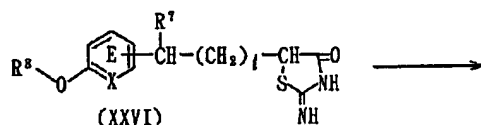
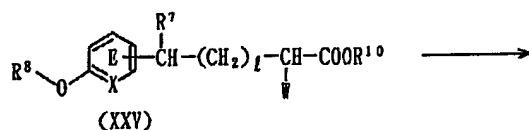
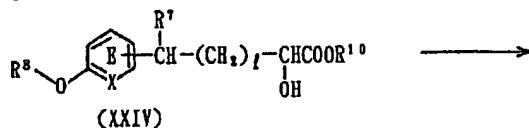
ロム化または塩化メタンスルホンによるメシル化により、それぞれ一般式 (XX) において、WがCl, BrまたはOSO₂CH₃である化合物を製造することができる。得られる化合物 (XX) を、適宜の溶媒中、シアン化カリウムまたはシアン化ナトリウムと反応させることにより、化合物 (XXI) を製造する。溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素；ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類；N, N-ジメチルホルムアミド；ジメチルスルホキシド；クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトン、2-ブタノンなどのケトン類及びこれらの混合溶媒が挙げられる。シアン化カリウムまたはシアン化ナトリウムの使用量は、化合物 (XX) に対し、1～5モル当量程度が好ましい。反応温度は、通常0℃～150℃、好ましくは約20℃～100℃である。反応時間は、0.5～30時間である。

【0069】について化合物 (XXI) を加水分解反応に付すことによりカルボン酸誘導体 (XXII) を製造する。本加水分解反応は、好ましくは含水溶媒中水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウムの存在下に行われる。得られるカルボン酸誘導体 (XXII) を、F法における化合物

(X) のエステル化反応と同様に処理することにより化合物 (XXIII) を製造する。このようにして得られるエステル誘導体 (XXIII) は、公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。また、F法における化合物 (XII) から2, 4-オキサゾリジンジオン誘導体 (II-6) および (II-7) の製造法と同様の方法により、化合物 (XXIII) から、qが2で

ある 2,4-オキサゾリジンジオン誘導体 (II-6) および (II-7) を製造できる。

【0070】A法、B法、C法およびD法に用いられる化合物 (II-1) 及び (II-2) のうち、Aが結合手、QおよびZが酸素原子である 2,4-オキサゾリジンジオン誘導体は、例えば特開平 3-170478、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、34巻、1538頁 (1991年)、特表平 5-506456、WO92/02520



〔式中、l は 1 から 6 の整数を、他の記号は前記と同意義を有する。〕

本法では、F法で製造した化合物 (XV) およびG法で製造した化合物 (XXIII) を、F法と同様のシュウ酸エステルとの縮合、脱炭酸反応および還元反応に付して製造した一般式 (XXIV) で表されるヒドロキシエステル誘導体から 2,4-チアゾリジンジオン誘導体 (II-8) および (II-9) を製造する。

【0072】化合物 (XXIV) から化合物 (XXV) への反応は、G法における化合物 (XIX) から化合物 (XX) への反応と同様にして行われる。ついで化合物 (XXV) は、チオ尿素との反応に付し 2-イミノチアゾリジン-4-オン誘導体 (XXVI) を製造する。化合物 (XXV) とチオ尿素との反応は、適宜の溶媒中で行われる。溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素；ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-メトキシエタノールなどのアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド；ジメチルスルホキシド；クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；スルホラン及びこれらの混合溶媒が挙げられる。本反応は、脱炭酸剤 (例、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等) の存在下に行ってもよい。チオ尿素の使用量

等に記載の方法あるいはこれに準じた方法に従って製造することができる。

【0071】A法、B法、C法およびD法に用いられる化合物 (II-1) 及び (II-2) のうち、Qが硫黄原子でZが酸素原子、LおよびMが水素原子である 2,4-チアゾリジンジオン誘導体は、例えばH法に従って製造することができる。H法

【化38】

は、化合物 (XXV) に対し、1~5モル当量程度が好ましい。反応温度は、通常 0℃~150℃、好ましくは約 50℃~120℃である。反応時間は、0.5~30時間である。得られる化合物 (XXVI) は、単離または単離することなく酸加水分解に付し、2,4-チアゾリジンジオン誘導体 (II-8) を製造する。本加水分解反応は、適宜の含水溶媒中で行われる。溶媒としては、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-メトキシエタノールなどのアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド；ジメチルスルホキシド；スルホラン；アセトン、2-ブタノンなどのケトン類及びこれらの混合溶媒が挙げられる。酸 (例、塩酸、硫酸、臭化水素酸、硝酸等) の使用量は、化合物 (XXVI) に対し、通常大過剰量であるが、10~50モル当量程度が好ましい。反応温度は、通常 0℃~150℃、好ましくは約 50℃~120℃である。反応時間は、0.5~30時間である。このようにして得られる化合物 (II-8) は、F法における化合物 (II-6) から化合物 (II-7) への反応と同様にして化合物 (II-9) に誘導することができる。

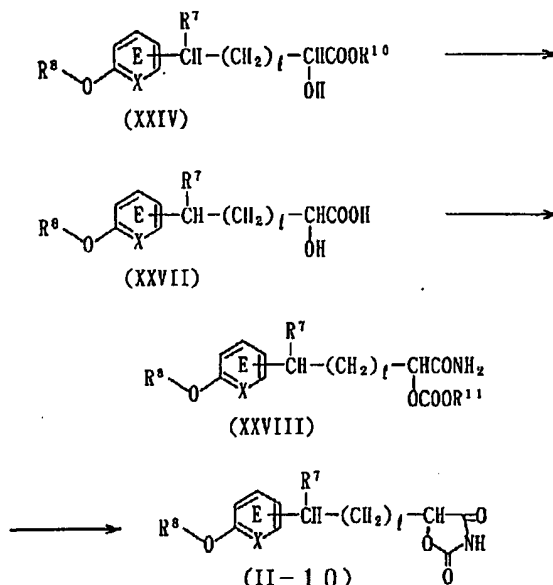
【0073】A法、B法、C法およびD法に用いられる化合物 (II-1) 及び (II-2) のうち、Aが結合手、Qが硫黄原子、Zが酸素原子である 2,4-チアゾリジン

ジオン誘導体は、例えば WO 94/25026、WO 94/05659、特表平 6-502146、特開平 1-131169、特開昭 64-13088、特開昭 64-13076、特表平 6-503353、ケミカル アンド ファーマシューティカル ビュレチン (Chemical and Pharmaceutical Bulletin)、30 巻、3563 頁 (1982 年)、米国特許第 4,340,605 号、米国特許第 4,703,052 号、米国特許第 4,725,610 号、欧州特許 299,620 A、特表平 5-506456、特公平 4-60584、特公平 4-60583、特開昭 61-271287、特開平 6-157522、EP-A-549366、EP-A-549365、特公平 5-57988、特開平 4-159282、特開平 4-225978、特開平 4-210977、特公平 2-31079、特開昭 64-38090、特開昭 62-123186、特開昭 62-5981、特開昭 62-5980、WO 94/22857、特開平 6-80677、WO 94/01433、特開平 6-9629、WO 93/22445、EP-A-508740、WO 9218501-A1、特開昭 63-139182、特開昭 61-267580、特開昭 61-85372、特開平 5-194222、特開平 5-194221、特公平 5-39928、特公平 5-39927、特開平 2-167224、特開平 2-167225、特開平 2-167226、特開昭 63-230689、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、37 巻、3977 頁 (1994 年)、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、32 巻、421 頁 (1989 年)、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、34 巻、319 頁 (1991 年)、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、34 巻、1538 頁 (1991 年)、アルツナイミッテル-フォルシュング/ドラッグ リサーチ (Arzneimittel-Forschung/Drug Research)、40 巻、37 頁 (1990 年)、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、35 巻、2617 頁 (1992 年)、ケミカル アンド ファーマシューティカル ビュレチン (Chemical and Pharmaceutical Bulletin)、39 巻、1440 頁 (1991 年)、ケミカル アンド ファーマシューティカル ビュレチン (Chemical and Pharmaceutical Bulletin)、30 巻、3580 頁 (1982 年) 等に記載の方法あるいはこれに準じた方法に従って製造することができる。

【0074】2,4-オキサゾリジンジオン誘導体は、I 法に従って製造することもできる。

I 法

【化 3 9】



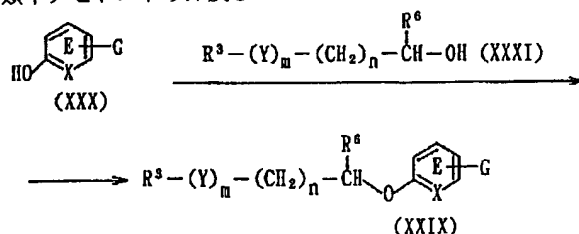
〔式中、R¹¹は低級アルキル基または置換フェニル基を示し、他の記号は前記と同意義を有する。〕

R¹¹で表される低級アルキル基としては、炭素数 1~4 のアルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルなど) が挙げられる。R¹¹で表される置換フェニル基における置換基としては、前記低級アルキル基 (炭素数 1~4 のもの)、ハロゲン原子 (フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、水酸基、ニトロ基等が挙げられる。本法は、F 法で製造される化合物 (XV)、および G 法で製造される化合物 (XXIII) を、F 法の化合物 (XII) から化合物 (XV) への方法に付して製造される化合物を含む一般式 (XXIV) で表される α-ヒドロキシエステルを出発化合物とする 2,4-オキサゾリジンジオン誘導体 (II-10) の製造法を提供する。

【0075】本法では、まず化合物 (XXIV) を加水分解反応に付し、α-ヒドロキシカルボン酸誘導体 (XXVI) を製造する。本加水分解反応は、自体公知の方法に従い、含水溶媒中、酸または塩基の存在下に行われる。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類が好ましい。塩基の使用量は 1~5 モル当量程度、酸の使用量は通常大過剰である。ついで化合物 (XXVII) とクロル炭酸エステル (ClCOOR¹¹) との反応後、アンモニアとの反応により化合物 (XXVIII) を製造する。化合物 (XXVII) とクロル炭酸エステル (ClCOOR¹¹) との反応は、常法に従い塩基の存在下適宜の溶媒中で行われる。溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素；ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類及びこれらの混合溶媒が挙げられる。塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどのアルカ

リ金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン等のアミン類等が挙げられ、これら塩基の使用量は、化合物 (XXVII) に対し、2~5モル当量程度が好ましい。クロル炭酸エステル (ClCOOR') の使用量は、化合物 (XXVII) に対し2~5モル当量、好ましくは2~3モル当量程度である。反応温度は、通常-80℃~50℃、好ましくは約-50℃~30℃である。反応時間は、0.5~30時間である。

【0076】 について、生成物をアンモニアとの反応に付し、化合物 (XXVIII) を製造する。本反応は、通常アンモニア水を使用して行われる。反応温度は、-30℃~50℃、好ましくは約-20℃~30℃で行われる。反応時間は、0.5~30時間である。化合物 (XXVIII) の2,4-オキサゾリジンジオン誘導体 (II-10) への誘導は、常法に従い、適宜の溶媒中、化合物 (XXVIII) を塩基で処理することにより行われる。溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素；ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル及びこ



【式中、Gは-A-T, -C(R')=Oを示し、A、T、R'及び他の記号は前記と同意義を有する。】
 本法では、化合物 (XXX) と化合物 (XXXI) との反応により化合物 (XXIX) を製造する。本法は、自体公知のミツノブ反応に従って行われる。本反応は、好ましくはトリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボン酸ジエチルエステルの存在下、溶媒中で行われる。溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；エチルエーテル、イソプロピルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類およびこれらの混合溶媒が挙げられる。トリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボン酸ジエチルエステルの使用量は、それぞれ化合物 (XXIX) に対し、1~5モル当量程度である。また、化合物 (XXXI) の使用量は、化合物 (XXX) に対し、1~2モル当量程度が好ましい。反応温度は、通常-50℃~100℃、好ましくは約-30℃~80℃である。反応時間は、0.5~50時間である。このようにして得られる化合物 (XXIX) は、公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

これらの混合溶媒が挙げられる。塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデセ-7-エン (DBU)、1,5-ジアザビシクロ [4.3.0] ノン-5-エン (DBN) 等のアミン類；ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウム tert.-ブトキシド等が挙げられ、これら塩基の使用量は、化合物 (XXVIII) に対し、1~5モル当量程度が好ましい。反応温度は、通常-80℃~50℃、好ましくは約-50℃~30℃である。反応時間は、0.5~30時間である。このようにして得られる2,4-オキサゾリジンジオン誘導体 (II-10) は、公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0077】 E法の原料化合物 (V) およびF法の原料化合物 (VIII) のうち、一般式 (XXIX) で表される化合物は、J法によっても製造することができる。J法

【化40】

【0078】 K法

本法では、A法、B法、C法、D法、E法、H法またはI法に従って製造される化合物が環Eの置換基としてメトキシ基を含む場合、脱メチル反応に付すことによりフェノール誘導体を製造する。本反応は、溶媒中、塩化アルミニウムの存在下、アルキルメルカプタン（例、エチルメルカプタン、ドデカメルカプタン等）との反応により行われる。溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；エチルエーテル、イソプロピルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類およびこれらの混合溶媒が挙げられる。塩化アルミニウムの使用量は、メトキシ誘導体に対し、5~20モル当量程度が、四塩化チタンの使用量は、メトキシ誘導体に対し、5~20モル当量程度が好ましい。反応温度は、通常-80℃~100℃、好ましくは約-50℃~50℃である。反応時間は、0.5~50時間である。このようにして得られたフェノール誘導体は、公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0079】

【作用】

試験例1 イン・ビトロ (in vitro) での細胞増殖抑制作用

ヒト乳癌細胞MDA-MB-453またはヒト肺癌細胞AsPC-1およびヒト正常細胞として胎児肺由来線維芽細胞MRC5の細胞懸濁液100 μ l (2,000細胞)を96穴マイクロプレートに播き、5%炭酸ガスインキュベーター中37℃で培養した。翌日、2倍段階希釈した各化合物溶液100 μ lを添加し、培養を3日間行った。化合物を含む培養液を除き、細胞を洗浄した後、色素SRB (スルホロー・ダミンB) 0.4% (W/V) 溶液 (1%酢酸に溶解) を加え細胞タンパク質を固定するとともに染色した。色素溶液を除き、洗浄した

細胞増殖阻害試験

化合物	IC ₅₀ (μ M)		
	乳癌 MDA-MB-453	肺癌 AsPC-1	正常細胞 MRC5
36	0.038	—	0.37
7	0.006	0.72	>25
8	0.072	0.45	>25

【0080】試験例2 イン・ビトロ (in vitro) での乳癌増殖抑制作用

〔表2〕に示す各種ヒト癌細胞の細胞懸濁液100 μ l (2,000細胞)を96穴マイクロプレートに播き、5%炭酸ガスインキュベーター中37℃で培養した。翌日、2倍段階希釈した各化合物溶液100 μ lを添加し、培養を3日間行った。化合物を含む培養液を除き、細胞を洗浄した後、色素SRB 0.4% (W/V) 溶液 (1%酢酸に溶解) を加え細胞タンパク質を固定するとともに染色した。色素溶液を除き、洗浄した後、200

細胞増殖阻害試験

癌腫	細胞株名	IC ₅₀ (μ M)	化合物36	化合物7
乳癌	MDA-MB-453		0.038	0.006
	MDA-MB-468		0.06	0.004
	T-47D		0.6	0.012
肺癌	AsPC-1		—	0.72

【0081】試験例3 ヒト乳癌細胞の増殖因子受容体チロシンのリン酸化の抑制

ヒト乳癌細胞T-47Dの細胞懸濁液1000 μ l (500,000細胞)を6穴マイクロプレートに播き、5%炭酸ガスインキュベーター中37℃で培養した。翌日、血清のかわりに0.1%牛胎児アルブミンを含む培養液で10倍段階希釈した化合物溶液1000 μ lを添加し、1時間後、10ng/mlの上皮細胞増殖因子EGFを加え、5分後、抽出液を加えて反応を停止させるとともにタンパク質を抽出した。抽出液に上皮細胞増殖因子

後、200 μ lの抽出液 (10mMトリス緩衝液) を加えて色素を抽出し、吸収波長540nmの吸光度を測定し、タンパク質量として細胞量を測定した。化合物溶液を加えていない対照群のタンパク質量を100%としたときの各処理群の残存タンパク質量の割合を求め、残存細胞量を対照の50%に抑制するのに必要な化合物濃度IC₅₀値を算出した。結果は、〔表1〕に示したとおりであった。試験化合物は、いずれも正常細胞MRC5の細胞増殖を抑制するよりはるかに低い濃度で、乳癌MDA-MB-453の細胞増殖を抑制した。尚、以下試験化合物は、例えば実施例36の化合物は、化合物36のように、実施例番号で示した。

〔表1〕

μ lの抽出液 (10mMトリス緩衝液) を加えて色素を抽出し、吸収波長540nmの吸光度を測定し、タンパク質量として細胞量を測定した。化合物溶液を加えていない対照群のタンパク質量を100%としたときの各処理群の残存タンパク質量の割合を求め、残存細胞量を対照の50%に抑制するのに必要な化合物濃度IC₅₀値を算出した。結果は、〔表2〕に示したとおりであった。本発明の実施例36および7の化合物は、ヒト乳癌細胞株の増殖を選択的に抑制することが示された。

〔表2〕

EGF受容体に対する抗体を加え、免疫沈降法により上皮細胞増殖因子EGF受容体タンパク質を沈殿させた。この沈殿物をタンパク質電気泳動により分画した後、電気泳動ゲル内のタンパク質をナイロンフィルターにトランスファーした。このフィルターとリン酸化チロシン特異抗体とを反応させ、反応産物を蛍光標識して感光フィルムを反応させた。感光フィルムの感光量を画像解析装置により定量した。上皮細胞増殖因子EGFを加えた群の細胞のEGF受容体チロシンのリン酸化量を100%とし、各濃度の化合物溶液を加えた群の受容体チロシン

のリン酸化量の割合を求めた。また、ヒト乳癌細胞 T-47D に同様に 2 μ g/ml のハレグリンを加え、同様にタンパク質を抽出した後、ヒト EGF 受容体型癌遺伝子 HER 2 に対する抗体を加え、免疫沈降法によりヒト EGF 受容体型癌遺伝子 HER 2 タンパク質を沈殿させた。この沈殿物を同様に電気泳動し、電気泳動ゲル内のタンパク質をナイロンフィルターに転写した。同様に、このフィルターとリン酸化チロシン特異抗体とを反応させ、反応産物を蛍光標識して感光フィルムを反応させた。感光フィルムの感光量を画像解析装置により定量した。ハレグリンを加えた群の細胞の HER 2 チロシンのリン酸化量を 100% とし、各濃度の化合物溶液を加えた群の細胞の HER 2 チロシンのリン酸化量の割合を求めた。

【0082】また、ヒト乳癌細胞 T-47D に、同様に 2 μ g/ml のハレグリンを加え、同様にタンパク質を抽出した後、ヒト EGF 受容体型癌遺伝子 HER 3 に対する抗体を加え、免疫沈降法によりヒト EGF 受容体チロシン残基のリン酸化の阻害

増殖因子	受容体	チロシン残基リン酸化 (%)				
		化合物36の濃度	0	0.1	1	100 (μ M)
EGF	EGF受容体		100	81	59	47
ハレグリン	HER 2		100	100	67	54
ハレグリン	HER 3		100	110	91	19

【表1】、【表2】、【表3】より、本発明の化合物は、増殖因子刺激による受容体チロシンキナーゼ活性化の阻害作用を示し、正常細胞の増殖には毒性をおよぼさない、腫瘍細胞の、特にそのなかでも乳癌細胞の増殖を選択的に阻害する物質であることがわかる。

【0083】

【発明の実施の形態】次に参考例、実施例、試験例を挙げて、本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例、参考例、試験例に限定されるべきものではない。参考例、実施例のカラムクロマトグラフィにおける溶出は、TLC (Thin Layer Chromatography, 薄層クロマトグラフィ) による観察下に行われた。TLC の観察においては、TLC プレートとして (Merck) 社製のキーゼルゲル 60 F₂₅₄ (70~230 メッシュ) を、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法として UV 検出器を採用した。カラム用シリカゲルは、同じくメルク社製のキーゼルゲル 60 (70~230 メッシュ) を用いた。NMR スペクトルはプロトン NMR を示し、内部または外部基準としてテトラメチルシランを用いて VARIAN EM 390 (270 MHz) 型スペクトロメーターで測定し、全 δ 値を ppm で示した。尚、実施例で用いる略号は、次のような意義を有する。

s: シングレット, br: ブロード (幅広い), d: ダブルレット, t: トリプレット, q: クワルテット, dd: ダブルダブルレット,

体型癌遺伝子 HER 3 タンパク質を沈殿させた。この沈殿物を同様に電気泳動し、電気泳動ゲル内のタンパク質をナイロンフィルターに転写した。同様に、このフィルターとリン酸化チロシン特異抗体とを反応させ、反応産物を蛍光標識して感光フィルムを反応させた。感光フィルムの感光量を画像解析装置により定量した。ハレグリンを加えた群の細胞の HER 3 チロシンのリン酸化量を 100% とし、各濃度の化合物溶液を加えた群の細胞の HER 3 チロシンのリン酸化量の割合を求めた。結果は、【表3】に示したとおりであった。本発明の実施例 36 の化合物は、ヒト乳癌細胞が増殖因子 EGF ならびにハレグリンにより刺激を受けた時の、増殖因子刺激に伴う受容体チロシンキナーゼの活性化によって引き起こされる、受容体タンパク質のチロシン残基のリン酸化反応を濃度依存的に阻害することが示された。

【表3】

td: トリプレットダブルレット, ddd: ダブルレットダブルレット, m: マルチプレット, J: カップリング定数, Hz: ヘルツ。

【0084】参考例 1

30 シンナムアミド (25.3 g) および 1, 3-ジクロロアセトン (20.9 g) の混合物を 130℃ で 1 時間加熱した。反応混合物に水を注ぎ炭酸カリウムで中和後酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗、乾燥 (MgSO₄) 後濃縮し、残留物をシリカゲル カラムクロマトグラフィで精製した。エーテル-ヘキサン (1:5, v/v) で溶出する部分より、4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエチニル] オキサゾール (16.9 g, 47%) を得た。エーテル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 72~73℃。

40 参考例 2

チオシンナムアミド (11.7 g)、1, 3-ジクロロアセトン (9.1 g) およびエタノール (145 ml) の混合物を還流下に 1 時間かきまぜた。反応混合物を氷水に注ぎ炭酸カリウムで中和後酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗、乾燥 (MgSO₄) 後濃縮し、残留物をシリカゲル カラムクロマトグラフィで精製した。エーテル-ヘキサン (1:6, v/v) で溶出する部分より、4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエチニル] チアゾール (9.4 g, 56%) を得た。エーテル-ヘキサンから再結晶した。無色板状晶。融点 8

8~89℃。

【0085】参考例 3

参考例 1 と同様にして、(E)-3-(2-フリル)アクリル酸アミドと 1, 3-ジクロロアセトンとの反応により、4-クロロメチル-2-[(E)-2-(2-フリル)エテニル]オキサゾールを得た。ヘキサンから再結晶した。淡黄色板状晶。融点 84~85℃。

参考例 4

参考例 1 と同様にして、(E, E)-5-フェニル-2, 4-ペンタジエン酸アミドと 1, 3-ジクロロアセトンとの反応により、4-クロロメチル-2-[(E, E)-4-フェニル-1, 3-ブタジエニル]オキサゾールを得た。ヘキサンから再結晶した。淡黄色針状晶。融点 95~96℃。

参考例 5

バニリン (50.0 g)、ヨウ化イソプロピル (82.3 g)、炭酸カリウム (68.1 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (400 ml) の混合物を 80℃ で 15 時間かきまぜた後、氷水に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後減圧下に濃縮、残留物を減圧蒸留に付し、4-イソプロポキシ-3-メトキシベンズアルデヒド (61.2 g, 96%) を得た。沸点 122~124℃/0.25 mmHg。

【0086】参考例 6

油性水素化ナトリウム (60%, 12.9 g) をホスホノ酢酸トリエチル (72.1 g) および 4-イソプロポキシ-3-メトキシベンズアルデヒド (61.2 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (700 ml) の溶液に 0℃ で少量ずつ加え、室温で 1 時間かきまぜた。反応混合物は、氷水に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗、乾燥(MgSO₄)後濃縮し、4-イソプロポキシ-3-メトキシベンズアルデヒド (75.9 g, 91%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 103~104℃。

参考例 7

塩化アルミニウム (AlCl₃) (6.1 g) のエーテル (70 ml) 溶液を水素化リチウムアルミニウム (LiAlH₄) (6.4 g) のエーテル (270 ml) 懸濁液に 0℃ で滴下し、室温で 10 分間かきまぜた。ついで 4-イソプロポキシ-3-メトキシベンズアルデヒド (35.4 g) のエーテル-テトラヒドロフラン (THF) (3:1, 220 ml) 溶液を室温で滴下した。室温で 2 時間かきまぜた後氷冷下に水 (170 ml) および 6N H₂SO₄ (230 ml) を滴下、有機層を分取し、水層はエーテルで抽出した。有機層を合わせ、水洗、乾燥(MgSO₄)後濃縮した。残留物は、シリカゲル カラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2, v/v) で溶出する部分より、(E)-3-(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)-2-プロペン-1-

オール (27.0 g, 91%) を得た。NMR (δ ppm in CDCl₃): 1.37 (6H, d, J=6Hz), 1.52 (1H, s), 3.87 (3H, s), 4.30 (2H, dd, J=6&1Hz), 4.52 (1H, m), 6.24 (1H, dt, J=16&6Hz), 6.55 (1H, d, J=16Hz), 6.83 (1H, d, J=8Hz), 6.90 (1H, dd, J=8&2Hz), 6.94 (1H, d, J=2Hz)。

【0087】参考例 8

活性化二酸化マンガ (84.5 g) を (E)-3-(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)-2-プロペン-1-オール (27.0 g) のクロロホルム (750 ml) 溶液に加え、室温で 15 時間かきまぜた後、セライト層を通してろ過した。ろ液を濃縮し、4-イソプロポキシ-3-メトキシシナムアルデヒド (24.2 g, 90%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色板状晶。融点 93~94℃。

参考例 9

油性水素化ナトリウム (60%, 4.8 g) を 4-ホスホノクロトン酸トリエチル (30.3 g) および 4-ベンジルオキシベンズアルデヒド (23.4 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (110 ml) の溶液に 0℃ で少量ずつ加え、室温で 15 時間かきまぜた。反応混合物は、1N HCl (600 ml) に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗、乾燥(MgSO₄)後濃縮し、(E, E)-5-(4-ベンジルオキシフェニル)-2, 4-ペンタジエン酸エチル (23.8 g, 70%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。淡黄色プリズム晶。融点 109~110℃。

【0088】参考例 10

(E, E)-5-(4-ベンジルオキシフェニル)-2, 4-ペンタジエン酸エチル (23.2 g)、パラジウム-炭素 (5%, 10.0 g) およびテトラヒドロフラン (THF) (250 ml) の混合物を、1 気圧、室温で接触還元した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。残留物は、シリカゲル カラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3) で溶出する部分より、5-(4-ヒドロキシフェニル)ペンタン酸エチル (12.5 g, 75%) を油状物として得た。NMR (δ ppm in CDCl₃): 1.25 (3H, t, J=7Hz), 1.60-1.68 (4H, m), 2.32 (2H, t, J=7Hz), 2.55 (2H, t, J=7Hz), 4.13 (2H, q, J=7Hz), 4.97 (1H, s), 6.75 (2H, d, J=8Hz), 7.03 (2H, d, J=9Hz)。

参考例 11

5-(4-ヒドロキシフェニル)ペンタン酸エチル (12.5 g)、ベンジルブロミド (10.6 g)、炭酸カリウム (11.7 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (70 ml) の混合物を 100℃ で 3 時間かきまぜた。反応混合物は、氷水に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗、乾燥(MgSO₄)後濃縮した。残留物をシリカゲル カラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:9) で溶出する部分より、5-(4-ベンジルオキシフェニル)ペンタン酸エチル

(14. 1 g, 80%) を油状物として得た。NMR(δ ppm in CDCl_3): 1.25(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.57-1.67(4H, m), 2.31(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.57(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.12(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.04(2H, s), 6.90(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.09(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.31-7.46(5H, m).

【0089】参考例12

5-(4-ベンジルオキシフェニル)ペンタン酸エチル(14.1 g)およびシュウ酸ジエチル(13.2 g)のエタノール(10 ml)溶液をナトリウムエトキシドのエタノール溶液〔ナトリウム(1.35 g)とエタノール(40 ml)から調整〕に加え還流下に30分間加熱した後、エタノールを減圧下に留去しながら70℃で30分間加熱した。残留物を2N HCl(150 ml)と酢酸エチル(300 ml)に分配、酢酸エチル層は水洗、乾燥(MgSO_4)後濃縮した。残留物をジメチルスルホキシド(DMSO)(60 ml)-水(6 ml)に溶解し、塩化ナトリウム(2.6 g)を加え125℃で3時間かきまぜた。反応混合物を氷水に注ぎ酢酸エチルで抽出、酢酸エチル層は水洗、乾燥(MgSO_4)後濃縮した。残留物をエタノール(100 ml)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(NaBH_4)(0.52 g)のエタノール(20 ml)溶液を0℃で滴下した。混合物を0℃で30分間かきまぜた後、酢酸(1.6 ml)を加えた。反応混合物は氷水に注ぎ酢酸エチルで抽出、酢酸エチル層は水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順に洗浄、乾燥(MgSO_4)後濃縮した。残留物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:5)で溶出する部分より、6-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ヒドロキシヘキサン酸エチル(9.5 g, 62%)を油状物として得た。NMR(δ ppm in CDCl_3): 1.28(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.40-1.83(6H, m), 2.56(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 2.74(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 4.12-4.28(1H, m), 4.23(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.04(2H, s), 6.89(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.09(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.31-7.46(5H, m).

【0090】参考例13

油性水素化ナトリウム(60%, 14.4 g)をジメチルスルホキシド(300 ml)に加え85℃で30分間かきまぜた。この混合物を室温に冷却し(5-カルボキシベンチル)トリフェニルホスホニウム プロミド $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}^+(\text{CH}_2)_5\text{COOH} \cdot \text{Br}^-]$ (75.5 g)を25-30℃で少量ずつ加えた。混合物を室温で15分間かきまぜた後4-ベンジルオキシベンズアルデヒド(31.8 g)を氷冷下に少量ずつ加えた。反応混合物は室温で30分間かきまぜた後氷水に注いで酸性化し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗、乾燥(MgSO_4)後濃縮、残留物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン(1:2)で溶出する部分より、7-(4-ベンジルオキシフェニル)-6-ヘプテン酸(31.0 g, 67%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無

色プリズム晶。融点 94~95℃。

参考例14

7-(4-ベンジルオキシフェニル)-6-ヘプテン酸(29.0 g)およびエタノール(500 ml)の混合物に濃硫酸(0.5 ml)を加え還流下に8時間加熱した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を氷水に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗、乾燥(MgSO_4)後濃縮し、7-(4-ベンジルオキシフェニル)-6-ヘプテン酸エチル(31.6 g)を得た。NMR(δ ppm in CDCl_3): 1.24(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.40-1.60(2H, m), 1.60-1.80(2H, m), 2.15-2.45(4H, m), 4.11(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.05&5.06(2H, each s), 5.54(0.6H, double t, $J=11.6\&7.2\text{Hz}$), 6.05(0.4H, double t, $J=15.8\&7.2\text{Hz}$), 6.33(0.4H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 6.35(0.6H, d, $J=11.6\text{Hz}$), 6.85-7.0(2H, m), 7.15-7.50(5H, m).

【0091】参考例15

7-(4-ベンジルオキシフェニル)-6-ヘプテン酸エチル(31.5 g)、二酸化白金(PtO_2)(0.8 g)およびエタノール(300 ml)の混合物を、4気圧、室温で接触還元付した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。残留物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1)で溶出する部分より、7-(4-ベンジルオキシフェニル)-ヘプタン酸エチル(30.1 g, 95%)を油状物として得た。NMR(δ ppm in CDCl_3): 1.25(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.25-1.40(4H, m), 1.50-1.70(4H, m), 2.28(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.54(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.12(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 5.04(2H, s), 6.89(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.08(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.3-7.5(5H, m).

参考例16

7-(4-ベンジルオキシフェニル)-ヘプタン酸エチルを参考例12と同様の反応に付し、8-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ヒドロキソクタン酸エチルを得た。エーテル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 52~53℃。

【0092】参考例17

3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロピオン酸エチルを参考例12と同様の反応に付し、4-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ヒドロキシブタン酸エチルを得た。ヘキサンから再結晶した。無色結晶。融点 51~52℃。

参考例18

4-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ヒドロキシブタン酸エチル(35.2 g)およびエタノール(200 ml)の混合物に1N NaOH(240 ml)を加え(0ないし25℃)1時間ついで60~70℃で40分間かきまぜた。反応混合物を氷水に注いで酢酸エチルで抽出した。水層を酸性化し酢酸エチルで抽出、この酢酸エチル層は水洗、乾燥(MgSO_4)後濃縮し4-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ヒドロキシブタン酸(2

8. 8 g, 84%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色結晶。融点 157~158℃。

参考例19

トリエチルアミン(20.7g)を4-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ヒドロキシブタン酸(28.0g)のテトラヒドロフラン(THF)(400ml)溶液に-30℃で滴下した。ついでクロロ炭酸エチル(22.3g)を同温度で滴下した。反応混合物は-25~-10℃で2.5時間かきまぜた後、反応液を濃アンモニア水(25%, 100ml)に0℃で滴下した。0℃で40分間かきまぜた後反応混合物を水に注ぎ、析出結晶をろ取、4-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-エトキシカルボニルオキシブタン酸アミド(30.9g, 88%)を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。黄色プリズム晶。融点 160~161℃。

【0093】参考例20

参考例6と同様にして、4-イソプロポキシベンズアルデヒドとホスホノ酢酸トリエチルとの反応により、4-イソプロポキシけい皮酸エチルを油状物として得た。NMR(δ ppm in CDCl_3): 1.33(3H, t, J=7Hz), 1.35(6H, d, J=6Hz), 4.25(2H, q, J=7Hz), 4.5-4.7(1H, m), 6.30(1H, d, J=16Hz), 6.87(2H, d, J=9Hz), 7.46(2H, d, J=9Hz), 7.63(1H, d, J=16Hz)。

参考例21

4-イソプロポキシけい皮酸エチルを水素化ジイソブチルアルミニウムによる還元反応に付し、(E)-3-(4-イソプロポキシフェニル)-2-プロペン-1-オールを油状物として得た。NMR(δ ppm in CDCl_3): 1.33(6H, d, J=6Hz), 1.38(1H, t, J=6Hz), 4.30(2H, dt, J=6&1.5Hz), 4.45-4.65(1H, m), 6.23(1H, dt, J=16&6Hz), 6.56(1H, d, J=16Hz), 6.84(2H, d, J=8.5Hz), 7.31(2H, d, J=8.5Hz)。

参考例22

参考例8と同様にして、(E)-3-(4-イソプロポキシフェニル)-2-プロペン-1-オールを二酸化マンガンによる酸化反応に付し、4-イソプロポキシシナムアルデヒドを油状物として得た。NMR(δ ppm in CDCl_3): 1.37(6H, t, J=6Hz), 4.5-4.7(1H, m), 6.61(1H, dd, J=16&8Hz), 6.92(2H, d, J=9Hz), 7.42(1H, d, J=16Hz), 7.51(2H, d, J=9Hz), 9.65(1H, d, J=8Hz)。

【0094】参考例23

ブチリチウムのヘキサン溶液(1.6M, 15.6ml)を(1,3-ジオキサラン-2-イルメチル)トリフェニルホスホニウム プロミド(10.74g)およびテトラヒドロフラン(110ml)の混合物に-15℃で滴下した。この混合物を同温度で1時間かきまぜた後、3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンズアルデヒド(6.74g)を加え50℃で4時間かきまぜた。反応混合物を氷水に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、

0.1N HCl、水及び飽和食塩水の順に洗浄後乾燥(MgSO_4)、溶媒を留去した。残留油状物はシリカゲル カラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2, v/v)で溶出する部分より、2-[2-(3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)フェニル)ビニル]-1,3-ジオキサラン(4.84g)を油状物として得た。この油状物(4.84g)をテトラヒドロフラン(90ml)に溶解し、パラジウム-炭素(5%, 50% wet, 1.8g)を加え室温、1気圧で接触還元反応に付した。触媒をろ別後、ろ液を濃縮し残留油状物はシリカゲル カラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン(1:3, v/v)で溶出する部分より、2-[2-(3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)フェニル)エチル]-1,3-ジオキサラン(3.03g, 37%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 90~91℃。

【0095】参考例24

2-[2-(3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)フェニル)エチル]-1,3-ジオキサラン(2.73g)および酢酸水溶液(50%, 75ml)の混合物を80℃で3時間かきまぜた。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物は水に注いで炭酸カリウムで塩基性とした後酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗後乾燥(MgSO_4)、溶媒を留去し、3-[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)フェニル]プロピオンアルデヒド(2.09g, 86%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 85~86℃。

参考例25

3-[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)フェニル]プロピオンアルデヒド(1.79g)、シアン化ナトリウム(0.3g)、無水酢酸(0.62g)、塩化ベンジルトリブチルアンモニウム(0.79g)、水(12ml)およびジクロロメタン(35ml)の混合物を室温で15時間かきまぜた。有機層を分取し水洗後乾燥(MgSO_4)、溶媒を留去した。残留油状物はシリカゲル カラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:3, v/v)で溶出する部分より、2-アセトキシ-4-[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)フェニル]ブチロニトリル(2.0g, 94%)を得た。NMR(δ ppm in CDCl_3): 2.14(3H, s), 2.12-2.31(2H, m), 2.41(3H, s), 2.78(2H, t, J=8Hz), 3.87(3H, s), 5.04(2H, s), 5.27(1H, t, J=7Hz), 6.70(1H, dd, J=8&2Hz), 6.71(1H, d, J=2Hz), 7.00(1H, d, J=9Hz), 7.42-7.47(3H, m), 7.99-8.04(2H, m)。

【0096】参考例26

55

2-アセトキシ-4-〔3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メトキシ〕フェニル〕ブチロニトリル (2.0 g)、6 N HCl (24 ml) およびジオキサン (12 ml) の混合物を還流下に 4 時間かきまぜた。反応混合物を水に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後溶媒を留去した。残留油状物にエタノール性塩酸 (10%, 24 ml) を加え、還流下に 1.5 時間かきまぜた。反応混合物を水に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後溶媒を留去、残留油状物はシリカゲル カラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2, v/v) で溶出する部分より、2-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ブタン酸エチル (0.73 g, 60%) を得た。NMR (δ ppm in CDCl₃): 1.29 (3H, t, J=7Hz), 1.81-2.17 (2H, m), 2.70 (2H, t, J=8Hz), 2.84 (1H, d, J=5Hz), 3.88 (3H, s), 4.13-4.19 (1H, m), 4.22 (2H, q, J=7Hz), 5.50 (1H, s), 6.70 (1H, dd, J=7&2Hz), 6.72 (1H, s), 6.84 (1H, d, J=9Hz)。

【0097】参考例 27

水素化ホウ素ナトリウム (1.41 g) を 4-アセチル-5-メチル-2-フェニルオキサゾール (15.0 g) のエタノール (100 ml) 溶液に 0℃ で少量ずつ加えた。さらに同温度で 1 時間、室温で 1 時間かきまぜた後、反応混合物を水に注いで 2 N HCl で中和し 1-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エタノール (13.0 g, 86%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 101~102℃。

参考例 28

1-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エタノール (5.0 g)、バニリン (3.75 g)、トリフェニルホスフィン(Ph₃P) (7.1 g) およびテトラヒドロフラン(THF) (80 ml) の混合物に氷冷下アゾジカルボン酸ジエチル(DEAD) (4.71 g) を滴下した。室温で 8 時間かきまぜた後、反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲル カラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン (1:4, v/v) で溶出する部分より、3-メトキシ-4-〔1-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ〕ベンズアルデヒド (4.48 g, 54%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 104~105℃。

【0098】参考例 29

参考例 6 と同様にして、3-メトキシ-4-〔1-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ〕ベンズアルデヒドとホスホノ酢酸トリエチルとの反応により、3-メトキシ-4-〔1-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ〕けい皮酸エチルを得た。アセトン-イソプロピルエーテルから再結

56

晶した。無色針状晶。融点 121-122℃。

参考例 30

3-メトキシ-4-〔1-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ〕けい皮酸エチル (5.05 g) のジクロロメタン (100 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液 (1 M, 31.0 ml) を 0℃ で滴下した。室温で 1 時間かきまぜた後、反応混合物にメタノール (2.0 ml) を加え 2 N 塩酸に注いでクロロホルムで抽出した。クロロホルム層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後溶媒を留去し、(E)-3-〔3-メトキシ-4-〔1-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ〕フェニル〕-2-プロペン-1-オール (4.50 g, 99%) を得た。NMR (δ ppm in CDCl₃): 1.44 (1H, br t, J=6.5Hz), 1.75 (3H, d, J=6.5Hz), 2.28 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.25-4.35 (2H, m), 5.37 (1H, q, J=6.5Hz), 6.23 (1H, dt, J=16&6Hz), 6.52 (1H, dt, J=16&1.5Hz), 6.8-6.95 (3H, m), 7.35-7.5 (3H, m), 7.95-8.05 (2H, m)。

【0099】参考例 31

参考例 8 と同様にして、(E)-3-〔3-メトキシ-4-〔1-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ〕フェニル〕-2-プロペン-1-オールを活性二酸化マンガンによる酸化反応に付し、3-メトキシ-4-〔1-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ〕シンナムアルデヒドを得た。アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶した。無色針状晶。融点 152-153℃。

参考例 32

水素化ナトリウム (油性、60%、8.43 g) を 4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンズアルデヒド (46.4 g) およびホスホノクロトン酸トリエチル (50.3 g) の N,N-ジメチルホルムアミド(DMF) (190 ml) の溶液 0℃ で少量ずつ加えた。この混合物を室温で 15 時間かきまぜた後、1 N HCl (1 L) に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後溶媒を留去した。残留油状物はシリカゲル カラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, v/v) で溶出する部分より、(E,E)-5-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)-2,4-ペンタジエン酸エチル (38.3 g, 59%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。淡黄色針状晶。融点 85~86℃。

【0100】参考例 33

参考例 10 と同様にして、(E,E)-5-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)-2,4-ペンタジエン酸エチルを接触還元反応に付し、5-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ペンタン酸エチルを得た。NMR (δ ppm in CDCl₃): 1.25 (3H, t, J=7Hz), 1.61-1.66 (4H, m), 2.32 (2H, t, J=7Hz), 2.56 (2H, t, J=7Hz), 3.88 (3H, s), 4.12 (2H, q, J=7Hz), 5.46 (1H, s), 6.66 (1H, dd, J

=8&2Hz), 6.83(1H, d, J=9Hz).

参考例34

5-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ペンタン酸エチル(27.92g)、臭化ベンジル(20.82g)、炭酸カリウム(22.9g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(140ml)の混合物を90℃で15時間かきまぜた後、反応混合物を水に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン(1:6, v/v)で溶出する部分より、5-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)ペンタン酸エチル(31.64g, 84%)を得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.25(3H, t, J=7Hz), 1.61-1.66(4H, m), 2.32(2H, t, J=7Hz), 2.56(2H, t, J=7Hz), 3.88(3H, s), 4.12(2H, q, J=7Hz), 5.12(2H, s), 6.64(1H, dd, J=8&2Hz), 6.72(1H, d, J=2Hz), 6.80(1H, d, J=8Hz), 7.28-7.47(5H, m).

[0101] 参考例35

参考例12と同様にして、5-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)ペンタン酸エチルをシュウ酸ジエチルと縮合後生成物を脱炭酸反応に付し、さらに水素化ホウ素ナトリウムによる還元により、6-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシヘキサン酸エチルを得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.27(3H, t, J=7Hz), 1.43-1.79(6H, m), 2.55(2H, t, J=8Hz), 2.73(1H, d, J=6Hz), 3.88(3H, s), 4.12-4.17(1H, m), 4.23(2H, q, J=7Hz), 5.12(2H, s), 6.63(1H, dd, J=8&2Hz), 6.72(1H, d, J=2Hz), 6.79(1H, d, J=8Hz), 7.26-7.46(5H, m).

参考例36

参考例6と同様にして、4-ベンジルオキシ-3-エトキシベンズアルデヒドとホスホノ酢酸トリエチルとの反応により、4-ベンジルオキシ-3-エトキシけい皮酸エチルを得た。イソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 74.5-75℃。

[0102] 参考例37

参考例10と同様にして、4-ベンジルオキシ-3-エトキシけい皮酸エチルを接触還元反応に付し、3-(3-エトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸エチルを得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.24(3H, t, J=7Hz), 1.44(3H, t, J=7Hz), 2.57(2H, t, J=7Hz), 2.87(2H, t, J=7Hz), 4.09(2H, q, J=7Hz), 4.13(2H, q, J=7Hz), 5.54(1H, s), 6.69(1H, d, J=8.4Hz), 6.70(1H, s), 6.84(1H, d, J=8.4Hz).

参考例38

参考例34と同様にして、3-(3-エトキシ-4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸エチルと臭化ベンジルとの反応により、3-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシフェニル)プロピオン酸エチルを得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.23(3H, t, J=7Hz), 1.45(3H, t, J=7Hz), 2.

58(2H, t, J=7.6Hz), 2.87(2H, t, J=7.6Hz), 4.09(2H, q, J=7Hz), 4.12(2H, q, J=7Hz), 5.11(2H, s), 6.66(1H, dd, J=8.3&1.9Hz), 6.76(1H, d, J=1.9Hz), 6.82(1H, d, J=8.3Hz), 7.23-7.61(5H, m).

[0103] 参考例39

参考例12と同様にして、3-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシフェニル)プロピオン酸エチルより、4-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシフェニル)-2-ヒドロキシブタン酸エチルを得た。酢酸エチル-イソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 62-63℃。

参考例40

参考例6と同様にして、3-ベンジルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒドとホスホノ酢酸トリエチルとの反応により、3-ベンジルオキシ-4-メトキシけい皮酸エチルを得た。エーテル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 95-96℃。

参考例41

参考例10と同様にして、3-ベンジルオキシ-4-メトキシけい皮酸エチルを接触還元反応に付し、3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピオン酸エチルを得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.24(3H, t, J=7Hz), 2.57(2H, t, J=7.6Hz), 2.86(2H, t, J=7.6Hz), 3.86(3H, s), 4.13(2H, q, J=7.2Hz), 5.58(1H, s), 6.68(1H, dd, J=8.2&2Hz), 6.77(1H, d, J=8.2Hz), 6.78(1H, d, J=2Hz).

[0104] 参考例42

参考例34と同様にして、3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピオン酸エチルと臭化ベンジルとの反応により、3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)プロピオン酸エチルを得た。ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 49.5-50.5℃。

参考例43

参考例12と同様にして、3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)プロピオン酸エチルより、4-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシブタン酸エチルを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 93-94℃。

参考例44

参考例34と同様にして、シリングアルデヒドと臭化ベンジルとの反応により、4-ベンジルオキシ-3,5-ジメトキシベンズアルデヒドを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色柱状晶。融点 65-66℃。

[0105] 参考例45

参考例6と同様にして、4-ベンジルオキシ-3,5-ジメトキシベンズアルデヒドとホスホノ酢酸トリエチルとの反応により、4-ベンジルオキシ-3,5-ジメトキシけい皮酸エチルを得た。エーテル-ヘキサンから再結晶した。無色板状晶。融点 68-69℃。

参考例 46

参考例 30 と同様にして、4-ベンジルオキシ-3, 5-ジメトキシけい皮酸エチルを水素化ジイソブチルアルミニウムによる還元反応に付し、(E)-3-(4-ベンジルオキシ-3, 5-ジメトキシフェニル)-2-プロペン-1-オールを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 72-73℃。

参考例 47

参考例 8 と同様にして、(E)-3-(4-ベンジルオキシ-3, 5-ジメトキシフェニル)-2-プロペン-1-オールを活性二酸化マンガンによる酸化反応に付し、4-ベンジルオキシ-3, 5-ジメトキシシナムアルデヒドを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色板状晶。融点 114-115℃。

【0106】参考例 48

4-イソプロポキシベンズアルデヒド (37.3 g)、ビルビン酸ナトリウム (25.0 g)、炭酸水素ナトリウム (19.1 g)、水 (150 ml) およびメタノール (150 ml) の混合物を還流下に 4 時間かきまぜた後、ビルビン酸ナトリウム (25.0 g) を加えてさらに 20 時間還流下にかきまぜた。反応混合物を水に注ぎ、エーテルで洗浄した。水層は、6 N 塩酸で酸性下し酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗後乾燥 (MgSO₄)、溶媒を留去し、油状物を得た。この油状物を塩酸-エタノール (5%, 80 ml) に溶解し 80℃で 30 分間かきまぜた。反応混合物は水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗後乾燥 (MgSO₄) 後溶媒を留去し、残留物をシリカゲル カラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン (1:4, v/v) で溶出する部分より、(E)-4-イソプロポキシベンジリデン) ビルビン酸エチル (21.6 g, 36%) を油状物として得た。NMR (δ ppm in CDCl₃): 1.37 (6H, t, J=6Hz), 1.41 (3H, t, J=6Hz), 4.39 (2H, q, J=7Hz), 4.55-4.75 (1H, m), 6.91 (2H, d, J=9Hz), 7.23 (1H, d, J=16Hz), 7.58 (2H, d, J=9Hz), 7.83 (1H, d, J=16Hz)。

【0107】参考例 49

(E)-4-イソプロポキシベンジリデン) ビルビン酸エチル (19.0 g) を酢酸-エタノール (20%, 500 ml) に溶解し、パラジウム-炭素 (5%, 50% wet, 3.0 g) を加え室温、1 気圧で接触還元反応に付した。触媒をろ別後、ろ液を濃縮し残留油状物はシリカゲル カラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン (1:4, v/v) で溶出する部分より、2-ヒドロキシ-4-(4-イソプロポキシフェニル) 酪酸エチル (11.2 g, 58%) を油状物として得た。NMR (δ ppm in CDCl₃): 1.29 (3H, t, J=7Hz), 1.32 (3H, t, J=6Hz), 1.8-2.2 (2H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 2.80 (1H, d, J=5.5Hz), 4.1-4.25 (1H, m), 4.21 (2H, q, J=7Hz), 4.4-4.6 (1H, m), 6.81 (2H, d, J=8.5Hz), 7.10 (2H, d, J=8.5Hz)。

参考例 50

2-ヒドロキシ-4-(4-イソプロポキシフェニル) 酪酸エチル (5.0 g) のピリジン (50 ml) 溶液に、塩化チオニル (2.68 g) を室温で滴下し、1 時間かきまぜた。反応混合物は水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗乾燥 (MgSO₄) 後溶媒を留去し、残留物をシリカゲル カラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン (1:9, v/v) で溶出する部分より、2-クロロ-4-(4-イソプロポキシフェニル) 酪酸エチル (1.45 g, 27%) を油状物として得た。NMR (δ ppm in CDCl₃): 1.29 (3H, t, J=7Hz), 1.32 (6H, t, J=6Hz), 2.1-2.35 (2H, m), 2.6-2.9 (2H, m), 4.15-4.3 (3H, m), 4.4-4.6 (1H, m), 6.82 (2H, d, J=8.5Hz), 7.09 (2H, d, J=8.5Hz)。

【0108】参考例 51

水素化ナトリウム (油性、60%, 1.05 g) を 2-(1, 3-ジオキソラン-2-イル) エチルトリフェニルホスホニウム プロミド (51.0 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (200 ml) の混合物に氷冷下に加えた。この混合物を同温度で 15 分間かきまぜた後、4-イソプロポキシベンズアルデヒド (18.0 g) を加え 80-85℃で 5 時間かきまぜた。反応混合物を水に注ぎ 2 N 塩酸で酸性化後酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水の順に洗浄後乾燥 (MgSO₄)、溶媒を留去した。残留油状物はシリカゲル カラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4, v/v) で溶出する部分より、油状物 (14.5 g) を得た。この油状物をエタノール (250 ml) に溶解し、パラジウム-炭素 (5%, 50% wet, 5.0 g) を加え室温、1 気圧で接触還元反応に付した。触媒をろ別後、ろ液を濃縮し残留油状物はシリカゲル カラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン (1:5, v/v) で溶出する部分より、2-[3-(4-イソプロポキシフェニル) プロピル]-1, 3-ジオキソラン (6.70 g, 24%) を油状物として得た。NMR (δ ppm in CDCl₃): 1.32 (6H, d, J=6Hz), 1.6-1.8 (4H, m), 2.5-2.65 (2H, m), 3.8-4.0 (4H, m), 4.8-4.9 (1H, m), 6.80 (2H, d, J=8.5Hz), 7.07 (2H, d, J=8.5Hz)。

【0109】参考例 52

4-ベンジルオキシベンズアルデヒド (2.4 g) を (7-カルボキシヘプチル) トリフェニルホスホニウム プロミド [(C₆H₅)₃P⁺(CH₂)₇COOH·Br⁻] (6.02 g)、水素化ナトリウム (油性、60%, 1.13 g) およびジメチルスルホキシド (100 ml) -テトラヒドロフラン (100 ml) の混合物に加え 40℃で 4 時間かきまぜた。反応混合物は氷水に注いで酸性化し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗、乾燥 (MgSO₄) 後濃縮、残留物はシリカゲル カラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン

(1:2)で溶出する部分より、9-(4-ベンジルオキシフェニル)-8-ノネン酸(2.57g, 67%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 81~82℃。

参考例53

9-(4-ベンジルオキシフェニル)-8-ノネン酸(4.5g)およびエタノール(70ml)の混合物に濃硫酸(0.1ml)を加え還流下に8時間加熱した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を氷水に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗、乾燥(MgSO₄)後濃縮し、9-(4-ベンジルオキシフェニル)-8-ノネン酸エチル(4.35g, 89%)を得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.24(3H, t, J=7.2Hz), 1.20-1.70(8H, m), 2.10-2.40(4H, m), 4.12(2H, q, J=7.2Hz), 5.05&5.07(2H, each s), 5.42(0.6H, double t, J=11.6&7.4Hz), 6.06(0.4H, double t, J=15.8&6.8Hz), 6.27-6.36(1H, m), 6.87-7.47(9H, m)。

[0110] 参考例54

9-(4-ベンジルオキシフェニル)-8-ノネン酸エチル(18.7g)、二酸化白金(PtO₂)(0.4g)およびエタノール(150ml)の混合物を、4気圧、室温で接触還元付した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。残留物は、シリカゲル カラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:5)で溶出する部分より、9-(4-ベンジルオキシフェニル)ノナン酸エチル(10.57g, 56%)を油状物として得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.25(3H, t, J=7.0Hz), 1.20-1.70(12H, m), 2.28(2H, t, J=7.8Hz), 2.53(2H, t, J=7.4Hz), 4.12(2H, q, J=7.0Hz), 5.03(2H, s), 6.89(2H, d, J=8.4Hz), 7.08(2H, d, J=8.4Hz), 7.20-7.46(5H, m)。

参考例55

参考例12と同様にして、9-(4-ベンジルオキシフェニル)ノナン酸エチルより、10-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ヒドロキシデカン酸エチルを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色結晶。融点 40-41℃。

[0111] 参考例56

7-(4-ベンジルオキシフェニル)ヘプタン酸エチル(11.6g)のエーテル(50ml)溶液を、水素化リチウムアルミニウム(1.3g)およびエーテル(250ml)の混合物に滴下し室温で15分かきまぜた。飽和食塩水(5ml)を反応混合物に滴下し、不溶物をろ別、ろ液を減圧下に濃縮して7-(4-ベンジルオキシフェニル)ヘプタノール(8.5g, 83%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 72~73℃。

参考例57

塩化メタンスルホニル(8.4g)を7-(4-ベンジルオキシフェニル)ヘプタノール(8.4g)、トリエチルアミン(2.8g)および酢酸エチル(100ml)の氷冷混合物に滴下し、同温度で30分かきまぜた。反応混合物は水洗、乾燥(MgSO₄)後濃縮し、7-(4-ベンジルオキシフェニル)ヘプタンメタンスルホネート(9.9g, 94%)を得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.20-1.83(10H, m), 2.54(2H, t, J=7.8Hz), 3.00(3H, s), 4.22(2H, t, J=6.6Hz), 5.04(2H, s), 6.90(2H, d, J=8.6Hz), 7.09(2H, d, J=8.6Hz), 7.25-7.50(5H, m)。

[0112] 参考例58

7-(4-ベンジルオキシフェニル)ヘプタンメタンスルホネート(9.9g)、シアン化ナトリウム(1.9g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(50ml)の混合物を80℃で2分かきまぜた。反応混合物は水(300ml)に注ぎ、析出結晶をろ取、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して8-(4-ベンジルオキシフェニル)オクタンニトリル(7.3g, 90%)を得た。無色ブリズム晶。融点 49~50℃。

参考例59

8-(4-ベンジルオキシフェニル)オクタンニトリル(7.2g)、4N水酸化カリウム(35ml)および2-メトキシエタノール(35ml)の混合物を還流下に20分かきまぜた。反応混合物は水(100ml)に注ぎ、2N塩酸で酸性化後酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗、乾燥(MgSO₄)後濃縮し、8-(4-ベンジルオキシフェニル)オクタン酸(6.7g, 88%)を得た。無色ブリズム晶。融点 95~96℃。

[0113] 参考例60

参考例54と同様にして、8-(4-ベンジルオキシフェニル)オクタン酸をエステル化反応に付し、8-(4-ベンジルオキシフェニル)オクタン酸エチルを得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.25(3H, t, J=7.2Hz), 1.30-1.40(6H, m), 1.45-1.55(4H, m), 2.28(2H, t, J=7.4Hz), 2.54(2H, t, J=8.0Hz), 4.12(2H, q, J=7.2Hz), 5.04(2H, s), 6.89(2H, d, J=8.8Hz), 7.08(2H, d, J=8.8Hz), 7.25-7.50(5H, m)。

参考例61

参考例12と同様にして、8-(4-ベンジルオキシフェニル)オクタン酸エチルより、9-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ヒドロキシノナン酸エチルを得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.30(3H, t, J=7.0Hz), 1.31-1.90(12H, m), 2.54(2H, t, J=7.6Hz), 2.72(1H, d, J=6.0Hz), 4.16(1H, s), 4.24(2H, q, J=7.0Hz), 5.04(2H, s), 6.89(2H, d, J=8.8Hz), 7.09(2H, d, J=8.8Hz), 7.28-7.50(5H, m)。

[0114] 参考例62

参考例9と同様にして、4-ベンジルオキシ-3-エトキシベンズアルデヒドと4-ホスホノクロトン酸トリエ

チルとの反応により、(E, E)-5-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシフェニル)-2, 4-ペンタジエン酸エチルを得た。イソプロピルエーテルから再結晶した。無色針状晶。融点 72.5~73.5℃。

参考例 63

参考例 10 と同様にして、(E, E)-5-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシフェニル)-2, 4-ペンタジエン酸エチルを接触還元反応に付し、5-(3-エトキシ-4-ヒドロキシフェニル)ペンタン酸エチルを得た。NMR(δ ppm in CDCl_3): 1.25(3H, t, J=7.0Hz), 1.43(3H, t, J=7.0Hz), 1.50-1.76(4H, m), 2.31(2H, t, J=7.1Hz), 2.54(2H, d, J=7.1Hz), 4.10(2H, q, J=7.0Hz), 4.12(2H, q, J=7.0Hz), 5.52(1H, s), 6.66(1H, d, J=8.4Hz), 6.66(1H, s), 6.83(1H, d, J=8.4Hz)。

【0115】参考例 64

参考例 34 と同様にして、5-(3-エトキシ-4-ヒドロキシフェニル)ペンタン酸エチルと臭化ベンジルとの反応により、5-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシフェニル)ペンタン酸エチルを得た。NMR(δ ppm in CDCl_3): 1.24(3H, t, J=7.0Hz), 1.45(3H, t, J=7.0Hz), 1.53-1.73(4H, m), 2.31(2H, t, J=7.1Hz), 2.55(2H, t, J=7.2Hz), 4.10(2H, q, J=7.0Hz), 4.12(2H, q, J=7.0Hz), 5.11(2H, s), 6.64(1H, dd, J=8.1&1.9Hz), 6.73(1H, d, J=1.9Hz), 6.81(1H, d, J=8.1Hz), 7.23-7.49(5H, m)。

参考例 65

参考例 12 と同様にして、5-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシフェニル)ペンタン酸エチルより、6-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシフェニル)-2-ヒドロキシヘキサン酸エチルを得た。NMR(δ ppm in CDCl_3): 1.31(3H, t, J=7.1Hz), 1.45(3H, t, J=7.1Hz), 1.37-1.92(6H, m), 2.54(2H, t, J=7.3Hz), 2.71(1H, d, J=5.6Hz), 4.10(2H, q, J=7.1Hz), 4.23(2H, q, J=7.1Hz), 4.04-4.29(1H, m), 5.11(2H, s), 6.64(1H, dd, J=8.0&1.8Hz), 6.73(1H, d, J=1.8Hz), 6.81(1H, d, J=8.0Hz), 7.27-7.49(5H, m)。

【0116】参考例 66

参考例 9 と同様にして、3-ベンジルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒドと4-ホスホノクロトン酸トリエチルとの反応により、(E, E)-5-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-2, 4-ペンタジエン酸エチルを得た。融点 99~100℃。

参考例 67

参考例 10 と同様にして、(E, E)-5-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-2, 4-ペンタジエン酸エチルを接触還元反応に付し、5-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)ペンタン酸エチルを得た。NMR(δ ppm in CDCl_3): 1.25(3H, t, J=7.2Hz), 1.54-1.74(4H, m), 2.31(2H, t, J=7.2Hz), 2.54(2H, d, J=7.2Hz), 3.86(3H, s), 4.12(2H, q, J=7.2Hz), 5.56(1H, s), 6.64(1H, dd, J=8.2&2.0Hz), 6.76(1H, d, J=2.0Hz), 6.77(1

H, d, J=8.2Hz)。

【0117】参考例 68

参考例 34 と同様にして、5-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)ペンタン酸エチルと臭化ベンジルとの反応により、5-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)ペンタン酸エチルを得た。NMR(δ ppm in CDCl_3): 1.25(3H, t, J=7.2Hz), 1.47-1.68(4H, m), 2.28(2H, t, J=6.7Hz), 2.52(2H, t, J=6.7Hz), 3.86(3H, s), 4.12(2H, q, J=7.2Hz), 5.14(2H, s), 6.70-6.84(3H, s), 7.29-7.47(5H, m)。

参考例 69

参考例 12 と同様にして、5-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)ペンタン酸エチルより、6-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシヘキサン酸エチルを得た。NMR(δ ppm in CDCl_3): 1.28(3H, t, J=7.2Hz), 1.35-1.87(6H, m), 2.51(2H, t, J=7.4Hz), 2.70(1H, d, J=5.8Hz), 3.86(3H, s), 4.06-4.17(1H, m), 4.23(2H, q, J=7.2Hz), 5.13(2H, s), 6.69-6.84(3H, m), 7.29-7.48(5H, m)。

【0118】参考例 70

参考例 1 と同様にして、3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレンカルボキサミドと1, 3-ジクロロアセトンとの反応により、4-クロロメチル-2-(3, 4-ジヒドロ-2-ナフチル)オキサゾールを得た。イソプロピルエーテルから再結晶した。無色プリズム晶。融点 73~74℃。

【0119】実施例 1

5-[3-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)フェニル]プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオン(0.35g)、4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエチニル]オキサゾール(0.265g)、炭酸カリウム(0.145g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(10ml)の混合物を90-100℃で4時間かきまぜた。反応混合物を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO_4)後減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。アセトン-ヘキサン(1:3)で溶出する部分より、5-[3-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)フェニル]プロピル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエチニル]-4-オキサゾリルメチル]-2, 4-オキサゾリジンジオン(0.38g, 75%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 125~126℃。

【0120】実施例 2

実施例 1 と同様にして、5-[3-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)フェニル]プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-フェニルオキサゾールとの反応により、5-[3-[4-(5-メチル-2-フェニル-4

ーオキサゾリルメトキシ)フェニル)プロピル)-3-(2-フェニル-4-オキサゾリルメチル)-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶した。無色針状晶。融点 115~116℃。

実施例3

4-イソプロポキシ-3-メトキシシナムアルデヒド(15.68g)、2,4-オキサゾリジンジオン(21.58g)、ピペリジン(6.06g)および酢酸(450ml)の混合物を還流下に15時間かきまぜた。反応混合物は減圧下に濃縮し、残留物に水を注いで炭酸カリウムで中和後、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層は水洗、乾燥(MgSO₄)後、減圧下に濃縮し、析出する結晶を酢酸エチル-エーテルでろ取した。ろ液を減圧下に濃縮し残留物は、シリカゲル カラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-酢酸エチル(4:1)で溶出する部分よりさらに結晶を得た。この結晶と先に得た結晶を合わせて、5-[3-(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)プロベニリデン]-2,4-オキサゾリジンジオン(7.6g, 35%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。黄色ブリズム晶。融点 226~227℃。

【0121】実施例4

5-[3-(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)プロベニリデン]-2,4-オキサゾリジンジオン(7.1g)をテトラヒドロフラン(THF)(150ml)に溶解、パラジウム-炭素(5%, 7.1g)を加えて1気圧、室温で接触還元付した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。残留物は、シリカゲル カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-酢酸エチル(4:1)で溶出する部分より、5-[3-(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオン(4.29g, 60%)を油状物として得た。

NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.35(6H, d, J=6Hz), 1.79-2.05(4H, m), 2.62(2H, t, J=7Hz), 3.84(3H, s), 4.47(1H, m), 4.84(1H, dd, J=7&5Hz), 6.67(1H, dd, J=8&2Hz), 6.69(1H, s), 6.82(1H, d, J=8Hz), 8.33(1H, s)。

実施例5

四塩化チタン(TiCl₄)(10.6g)のジクロロメタン(10ml)溶液を5-[3-(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオン(4.3g)のジクロロメタン(130ml)溶液に0℃で滴下した。0℃で1時間かきまぜた後、反応混合物を2N HClに注ぎ、室温で15分かきまぜた後有機層を分取し、水層はクロロホルムで抽出した。有機層を合わせ、水、2N HCl、水の順に洗浄し乾燥(MgSO₄)後濃縮、5-[3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオン(2.8g, 76%)を得た。

エタノール-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 147~148℃。

【0122】実施例6

油性水素化ナトリウム(60%, 0.32g)を5-[3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオン(1.0g)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(20ml)溶液に0℃で加え、室温で1時間かきまぜた。ついで4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾール(0.87g)を加え90℃で3.5時間かきまぜた。反応混合物を水に注ぎ2N HClで酸性化後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後減圧下に濃縮し、5-[3-(3-メトキシ-4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル)プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオン(1.1g, 66%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 178~179℃。

実施例7

実施例1と同様にして、5-[3-(3-メトキシ-4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル)プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾールとの反応により、5-[3-(3-メトキシ-4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル)プロピル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶した。無色針状晶。融点 123~124℃。

【0123】実施例8

実施例1と同様にして、5-[3-(3-メトキシ-4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル)プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]チアゾールとの反応により、5-[3-(3-メトキシ-4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル)プロピル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-チアゾリルメチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 134~135℃。

実施例9

実施例1と同様にして、5-[3-(3-メトキシ-4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル)プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-フェニルオキサゾールとの反応により、5-[3-(3-メトキシ-4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-

ーオキサゾリルメトキシ] フェニル] プチル] - 3 -
(2-フェニル-4-オキサゾリルメチル) - 2, 4-
オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 155~156℃。

[0124] 実施例 10

油性水素化ナトリウム (60%, 0.34 g) を 5-
[4-(4-ヒドロキシフェニル) プチル] - 2, 4-
オキサゾリジンジオン (1.0 g) の N,N-ジメチルホル
ムアミド (DMF) (20 ml) 溶液に 0℃ で加え、室温で
1 時間かきまぜた。ついで 4-クロロメチル-2-
[(E)-2-フェニルエテニル] オキサゾール (0.
93 g) を加え 90℃ で 3.5 時間かきまぜた。反応混
合物を水に注ぎ 2N HCl で中和後、酢酸エチルで抽
出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥 (MgSO₄) 後減圧下
に濃縮し、残留物をシリカゲル カラムクロマトグラフ
ィーに付した。酢酸エチル-クロロホルム (1:5) で
溶出する部分より、5-[4-[4-(2-[(E)-
2-フェニルエテニル] - 4-オキサゾリルメトキシ]
フェニル] プチル] - 2, 4-オキサゾリジンジオン
(0.29 g, 17%) を得た。酢酸エチル-ヘキサン
から再結晶した。無色ブリズム晶。融点 144~14
5℃。

実施例 11

実施例 10 のカラムクロマトグラフィーにおいて、続い
て溶出する部分より 5-[4-[4-(2-[(E)-
2-フェニルエテニル] - 4-オキサゾリルメトキシ]
フェニル] プチル] - 3-[2-[(E)-2-フェニ
ルエテニル] - 4-オキサゾリルメチル] - 2, 4-オ
キサゾリジンジオン (0.15 g, 12%) を得た。酢
酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色板状晶。融点
162~163℃。

[0125] 実施例 12

実施例 10 と同様にして、5-[4-(4-ヒドロキシ
フェニル) プチル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンと
4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエテニ
ル] チアゾールとの反応により、5-[4-[4-(2-
[(E)-2-フェニルエテニル] - 4-チアゾリル
メトキシ] フェニル] プチル] - 2, 4-オキサゾリ
ジンジオンを得た。クロロホルム-酢酸エチルから再結
晶した。無色針状晶。融点 166~167℃。

実施例 13

実施例 12 のカラムクロマトグラフィーにおいて、続い
て溶出する部分より 5-[4-[4-(2-[(E)-
2-フェニルエテニル] - 4-チアゾリルメトキシ] フ
ェニル] プチル] - 3-[2-[(E)-2-フェニル
エテニル] - 4-チアゾリルメチル] - 2, 4-オキサ
ゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結
晶した。無色ブリズム晶。融点 118~119℃。

[0126] 実施例 14

油性水素化ナトリウム (60%, 0.13 g) を 5-

[4-(4-ヒドロキシフェニル) プチル] - 2, 4-
オキサゾリジンジオン (0.35 g) の N,N-ジメチルホ
ルムアミド (DMF) (8 ml) 溶液に室温で加え 10 分間
かきまぜた。ついで 4-クロロメチル-2-[(E)-
2-(2-フリル) エテニル] オキサゾール (0.6
g) を加え 90℃ で 1.5 時間かきまぜた。反応混合物
を水に注ぎ 2N HCl で中和後、酢酸エチルで抽出し
た。酢酸エチル層は、水洗、乾燥 (MgSO₄) 後減圧下に濃
縮し、残留物をシリカゲル カラムクロマトグラフィー
に付した。酢酸エチル-クロロホルム (1:5) で溶出
する部分より、5-[4-[4-(2-[(E)-2-
(2-フリル) エテニル] - 4-オキサゾリルメトキ
シ] フェニル] プチル] - 3-[2-[(E)-2-
フリル) エテニル] - 4-オキサゾリルメチル] - 2,
4-オキサゾリジンジオン (0.38 g, 46%) を得
た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズ
ム晶。融点 146~147℃。

[0127] 実施例 15

油性水素化ナトリウム (60%, 0.067 g) を 5-
[5-(4-ヒドロキシフェニル) ベンチル] - 2, 4-
オキサゾリジンジオン (0.20 g) の N,N-ジメチル
ホルムアミド (DMF) (8 ml) 溶液に室温で加え 25 分
間かきまぜた。ついで 4-クロロメチル-2-[(E)-
2-フェニルエテニル] オキサゾール (0.4 g) を
加え 85℃ で 1 時間かきまぜた。反応混合物を水に注い
で酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥
(MgSO₄) 後減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲル カ
ラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-クロロホ
ルム (1:10) で溶出する部分より、5-[5-[4-
[2-[(E)-2-フェニルエテニル] - 4-オキ
サゾリルメトキシ] フェニル] ベンチル] - 3-[2-
[(E)-2-フェニルエテニル] - 4-オキサゾリル
メチル] - 2, 4-オキサゾリジンジオン (0.25
g, 52%) を得た。アセトン-エタノールから再結
晶した。無色針状晶。融点 125~126℃。

[0128] 実施例 16

実施例 15 と同様にして、5-[6-(4-ヒドロキシ
フェニル) ヘキシル] - 2, 4-オキサゾリジンジオン
と 4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエテ
ニル] オキサゾールとの反応により、5-[6-[4-
[2-[(E)-2-フェニルエテニル] - 4-オキサ
ゾリルメトキシ] フェニル] ヘキシル] - 3-[2-
[(E)-2-フェニルエテニル] - 4-オキサゾリル
メチル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。アセ
トン-エタノールから再結晶した。無色ブリズム晶。融
点 149~150℃。

実施例 17

油性水素化ナトリウム (60%, 0.065 g) を 5-
[6-(4-ベンジルオキシフェニル) ヘキシル] -
2, 4-オキサゾリジンジオン (0.50 g) の N,N-ジ

メチルホルムアミド(DMF) (10ml) 溶液に室温で加え 25 分間かきまぜた。ついで 4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエテニル] オキサゾール (0.354g) を加え 90℃ で 1.5 時間かきまぜた。反応混合物を水に注ぎ 2N HCl で中和後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄) 後減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲル カラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-クロロホルム (1:5) で溶出する部分より、5-[6-(4-ベンジルオキシフェニル) ヘキシル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチル]-2, 4-オキサゾリジンジオン (0.445g, 59%) を得た。アセトン-エタノールから再結晶した。無色プリズム晶。融点 103~104℃。

[0129] 実施例 18

4-イソプロポキシ-3-メトキシシナムアルデヒド (7.85g)、2, 4-チアゾリジンジオン (8.35g)、ピペリジン (3.03g) および酢酸 (260ml) の混合物を還流下に 5 時間かきまぜた。反応混合物は水 (100ml) に注ぎ析出する結晶をろ取した。この結晶をクロロホルム (500ml) に溶解し水洗、乾燥(MgSO₄) 後、減圧下に濃縮し、5-[3-(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル) プロベニリデン]-2, 4-チアゾリジンジオン (6.95g, 61%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。黄色プリズム晶。融点 230~231℃。

実施例 19

5-[3-(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル) プロベニリデン]-2, 4-チアゾリジンジオン (6.45g) およびテトラヒドロフラン(THF) (550ml) の混合物にパラジウム-炭素 (5%, 17.0g) を加えて 3 気圧、室温で接触還元付した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。残留物は、シリカゲル カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-酢酸エチル (4:1) で溶出する部分より、5-[3-(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル) プロピル]-2, 4-チアゾリジンジオン (4.9g, 75%) を油状物として得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.35 (6H, d, J=6Hz), 1.67-2.19(4H, m), 2.62(2H, t, J=7Hz), 3.85(3H, s), 4.28(1H, dd, J=8&4Hz), 4.47(1H, m), 6.67 (1H, dd, J=8&2Hz), 6.69(1H, s), 6.83(1H, d, J=8Hz), 8.45(1H, s)。

[0130] 実施例 20

実施例 5 と同様にして、5-[3-(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル) プロピル]-2, 4-チアゾリジンジオンと四塩化チタンとの反応により、5-[3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) プロピル]-2, 4-チアゾリジンジオンを油状物として得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.69-2.17(4H, m), 2.61(2H, t, J=7Hz), 3.89(3H, s), 4.28(1H, dd, J=8&4Hz), 5.51

(1H, s), 6.66(1H, dd, J=9&2Hz), 6.66(1H, d, J=2Hz), 6.84(1H, d, J=9Hz), 8.37(1H, s)。

実施例 21

実施例 15 と同様にして、5-[3-(4-ヒドロキシフェニル) プロピル]-2, 4-チアゾリジンジオンと 4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエテニル] オキサゾールとの反応により、5-[3-[4-(2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ) フェニル] プロピル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチル]-2, 4-チアゾリジンジオンを得た。アセトン-エタノールから再結晶した。無色プリズム晶。融点 114~115℃。

[0131] 実施例 22

実施例 14 と同様にして、5-[3-(4-ヒドロキシフェニル) プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオンと 4-クロロメチル-2-[(E)-2-(2-フリル) エテニル] オキサゾールとの反応により、5-[3-[4-(2-[(E)-2-(2-フリル) エテニル]-4-オキサゾリルメトキシ) フェニル] プロピル]-3-[2-[(E)-2-(2-フリル) エテニル]-4-オキサゾリルメチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 162~163℃。

実施例 23

実施例 14 と同様にして、5-[3-(4-ヒドロキシフェニル) プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオンと 4-クロロメチル-2-[(E, E)-4-フェニル-1, 3-ブタジエニル] オキサゾールとの反応により、5-[3-[4-(2-[(E, E)-4-フェニル-1, 3-ブタジエニル]-4-オキサゾリルメトキシ) フェニル] プロピル]-3-[2-[(E, E)-4-フェニル-1, 3-ブタジエニル]-4-オキサゾリルメチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 168~169℃。

[0132] 実施例 24

実施例 1 と同様にして、5-[3-[4-(2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ) フェニル] プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオンと 4-クロロメチル-2-[(E)-2-(2-フリル) エテニル] オキサゾールとの反応により、5-[3-[4-(2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ) フェニル] プロピル]-3-[2-[(E)-2-(2-フリル) エテニル]-4-オキサゾリルメチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 157~158℃。

実施例 25

実施例 1 と同様にして、5-[3-[4-(2-

〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-オキサゾリル
メトキシ〕フェニル〕プロピル〕-2, 4-オキサゾリ
ジンジオンとブrom酢酸エチルとの反応により、3-エ
トキシカルボニルメチル-5-〔3-〔4-〔2-
〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-オキサゾリル
メトキシ〕フェニル〕プロピル〕-2, 4-オキサゾリ
ジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し
た。無色プリズム晶。融点 93~94℃。

〔0133〕実施例26

4-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-エトキシカ
ルボニルオキシブタン酸アミド(1.0g)をテトラヒ
ドロフラン(THF)(30ml)に溶解し1, 8-ジアザ
ビスクロ〔5.4.0〕ウンデセ-7-エン(DBU)

(0.85g)を加え室温で4時間ついで還流下に12
時間かきまぜた。反応混合物を水に注ぎ1N HClで酸
性化後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水
洗、乾燥(MgSO₄)後減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲ
ル カラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-
ヘキサン(1:2)で溶出する部分より、5-〔2-
(4-ベンジルオキシフェニル)エチル〕-2, 4-オ
キサゾリジンジオン(0.36g, 41%)を得た。酢
酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。
融点 145~146℃。

実施例27

5-〔2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル〕-
2, 4-オキサゾリジンジオン(21.8g)をテトラ
ヒドロフラン(THF)(500ml)に懸濁、パラジウム
-炭素(5%, 21.8g)を加えて1気圧、室温で接
触還元付した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮
し、5-〔2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル〕-
2, 4-オキサゾリジンジオン(9.45g, 61%)
を得た。メタノールから再結晶した。無色プリズム晶。
融点 174~175℃。

〔0134〕実施例28

実施例14と同様にして、5-〔2-(4-ヒドロキシ
フェニル)エチル〕-2, 4-オキサゾリジンジオンと
4-クロロメチル-2-〔(E)-2-フェニルエテニ
ル〕オキサゾールとの反応により、5-〔2-〔4-
〔2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-オキサ
ゾリルメトキシ〕フェニル〕エチル〕-3-〔2-
〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-オキサゾリル
メチル〕-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸
エチル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点
185~186℃。

実施例29

8-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ヒドロキシ
オクタン酸エチル(14.0g)、シアン酸カリウム(K
CN)(15.3g)およびブタノール(200ml)の
混合物を還流下に4日間かきまぜた。反応混合物を減圧
下に濃縮し、残留物を1N HClで酸性化後酢酸エチ

ルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後
減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲル カラムクロマト
グラフィーに付した。酢酸エチル-クロロホルム(1:
4)で溶出する部分より、5-〔6-(4-ベンジルオ
キシフェニル)ヘキシル〕-2, 4-オキサゾリジンジ
オン(10.2g, 73%)を得た。酢酸エチル-ヘキ
サンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 137~
138℃。

〔0135〕実施例30

5-〔6-(4-ベンジルオキシフェニル)ヘキシル〕
-2, 4-オキサゾリジンジオン(8.0g)をテトラ
ヒドロフラン(THF)(100ml)に懸濁、パラジウム
-炭素(5%, 2.0g)を加えて1気圧、室温で接触
還元付した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮し、
5-〔6-(4-ヒドロキシフェニル)ヘキシル〕-
2, 4-オキサゾリジンジオン(5.9g, 98%)を
得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリ
ズム晶。融点 151~152℃。

実施例31

実施例29と同様にして、6-(4-ベンジルオキシフ
ェニル)-2-ヒドロキシヘキサン酸エチルとシアン酸
カリウム(KCN)との反応により、5-〔4-(4-ベン
ジルオキシフェニル)ブチル〕-2, 4-オキサゾリ
ジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し
た。無色プリズム晶。融点 144~145℃。

〔0136〕実施例32

実施例30と同様にして、5-〔4-(4-ベンジルオ
キシフェニル)ブチル〕-2, 4-オキサゾリジンジ
オンを接触還元反応に付し、5-〔4-(4-ヒドロキシ
フェニル)ブチル〕-2, 4-オキサゾリジンジオンを
得た。

実施例33

実施例6と同様にして、5-〔3-(4-ヒドロキシ-
3-メトキシフェニル)プロピル〕-2, 4-チアゾリ
ジンジオンと4-クロロメチル-2-〔(E)-2-フ
ェニルエテニル〕オキサゾールとの反応により、5-
〔3-〔3-メトキシ-4-〔2-〔(E)-2-フェ
ニルエテニル〕-4-オキサゾリルメトキシ〕フェニ
ル〕プロピル〕-2, 4-チアゾリジンジオンを得た。
クロロホルム-エタノールから再結晶した。淡橙色プリ
ズム晶。融点 154~155℃。

実施例34

実施例6と同様にして、5-〔3-(4-ヒドロキシ-
3-メトキシフェニル)プロピル〕-2, 4-チアゾリ
ジンジオンと4-クロロメチル-2-〔(E)-2-フ
ェニルエテニル〕チアゾールとの反応により、5-〔3
-〔3-メトキシ-4-〔2-〔(E)-2-フェニル
エテニル〕-4-チアゾリルメトキシ〕フェニル〕プロ
ピル〕-2, 4-チアゾリジンジオンを得た。クロロホ
ルム-エタノールから再結晶した。淡橙色プリズム晶。

融点 161~162℃。

【0137】実施例 35

5-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオン (0.30g)、4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾール (0.28g)、炭酸カリウム (0.18g) および N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (20ml) の混合物を 85-90℃ で 3 時間かきまぜた。反応混合物を水に注ぎ 2N HCl で酸性化後酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥 (MgSO₄) 後減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲル カラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン (2:3) で溶出する部分より、5-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチル]-2, 4-オキサゾリジンジオン (0.28g, 52%) を油状物として得た。NMR (δ ppm in CDCl₃): 1.6-2.15 (4H, m), 2.58 (2H, t, J=7Hz), 4.66 (2H, s), 4.80 (1H, dd, J=6.5&4.5Hz), 4.94 (1H, br s), 6.72 (2H, d, J=8.5Hz), 6.88 (1H, d, J=16.5Hz), 7.00 (2H, d, J=8.5Hz), 7.3-7.55 (6H, m), 7.64 (1H, s)。

【0138】実施例 36

5-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオン (0.50g)、4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾール (1.03g)、炭酸カリウム (0.65g) および N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (20ml) の混合物を 85-90℃ で 12 時間かきまぜた。反応混合物を水に注ぎ 2N HCl で酸性化後酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥 (MgSO₄) 後減圧下に濃縮し、5-[3-[4-(2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ)フェニル]プロピル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチル]-2, 4-オキサゾリジンジオン (0.75g, 59%) を得た。アセトン-メタノールから再結晶した。無色針状晶。融点 166~167℃。

【0139】実施例 37

4-イソプロボキシシナナムアルデヒド (6.0g)、2, 4-チアゾリジンジオン (5.54g)、ピペリジン (2.69g) および酢酸 (30ml) の混合物を還流下に 5 時間かきまぜた。反応混合物は減圧下に濃縮し、析出した 5-(4-イソプロボキシシナミリデン)-2, 4-チアゾリジンジオンの結晶 (4.40g) をろ取り、酢酸エチルで洗浄した。この結晶をテトラヒドロフラン (THF) (100ml) に溶解、パラジウム-炭素 (5%, 2.20g) を加えて 3.8 kgf/cm² の水素圧、室温で接触還元を付した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。残留物は、シリカゲル カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-酢酸

エチル (9:1) で溶出する部分より、5-[3-(4-イソプロボキシフェニル)プロピル]-2, 4-チアゾリジンジオン (3.61g, 39%) を油状物として得た。NMR (δ ppm in CDCl₃): 1.32 (6H, d, J=6Hz), 1.6-2.3 (4H, m), 2.61 (2H, t, J=7.5Hz), 4.28 (1H, dd, J=8.5&4.5Hz), 4.4-4.65 (1H, m), 6.82 (2H, d, J=8.5Hz), 7.06 (2H, d, J=8.5Hz), 8.34 (1H, br s)。

【0140】実施例 38

実施例 5 と同様に、5-[3-(4-イソプロボキシフェニル)プロピル]-2, 4-チアゾリジンジオンと四塩化チタンとの反応により、5-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-2, 4-チアゾリジンジオンを得た。アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶した。無色プリズム晶。融点 129~130℃。

実施例 39

実施例 6 と同様に、5-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)エチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンと 4-クロロメチル-5-メチル-2-フェニルオキサゾールとの反応により 5-[2-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)-3-メトキシフェニル]エチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-クロロホルムから再結晶した。無色プリズム晶。融点 194-195℃。

【0141】実施例 40

実施例 6 と同様に、5-[3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオンと 4-プロモアセチル-5-メチル-2-フェニルオキサゾールとの反応により 5-[3-[3-メトキシ-4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)-2-オキソエトキシ]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。NMR (δ ppm in CDCl₃): 1.7-2.15 (4H, m), 2.63 (2H, t, J=7Hz), 2.73 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.85 (1H, dd, J=6.5&5Hz), 5.43 (2H, s), 6.65 (1H, dd, J=8&2Hz), 6.73 (1H, d, J=2Hz), 6.79 (1H, d, J=8Hz), 7.45-7.55 (3H, m), 7.95 (1H, br s), 8.0-8.1 (2H, m)。

実施例 41

水素化ホウ素ナトリウム (0.045g) を 5-[3-[3-メトキシ-4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)-2-オキソエトキシ]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオン (0.37g) のテトラヒドロフラン (THF) (5ml) - エタノール (5ml) の溶液に室温で少量ずつ加えた。さらに室温で 2 時間かきまぜた後、反応混合物を水に注いで 2N HCl で酸性化、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥 (MgSO₄) 後溶媒を留去した。残留油状物はシリカゲル カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (100:1, v/v) で溶出する部分より、5-[3-[4-(2-ヒドロキシ-2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)]

エトキシ〕-3-メトキシフェニル〕プロピル〕-2, 4-オキサゾリジンジオン (0.31g, 83%) を得た。アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶した。無色プリズム晶。融点 151~152℃。

実施例 4 2

実施例 3 と同様にして、3-メトキシ-4-〔1-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ〕シナムアルデヒドと 2, 4-オキサゾリジンジオンを縮合後、生成物を接触還元反応に付し、5-〔3-〔3-メトキシ-4-〔1-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ〕フェニル〕プロピル〕-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。NMR(δ ppm in CDCl_3): 1.73(3H, d, J=6.5Hz), 1.7-2.1(4H, m), 2.28(3H, s), 2.59(2H, t, J=7Hz), 3.85(3H, s), 4.82(1H, dd, J=7&4.5Hz), 5.32(1H, q, J=6.5Hz), 6.59(1H, dd, J=8&2Hz), 6.68(1H, d, J=2Hz), 6.78(1H, d, J=8Hz), 7.35-7.5(3H, m), 7.95-8.1(2H, m), 8.66(1H, br s)。

【0142】実施例 4 3

5-〔3-〔3-メトキシ-4-〔2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-オキサゾリルメトキシ〕フェニル〕プロピル〕-2, 4-オキサゾリジンジオン (0.64g)、パラジウム-炭素 (5%, 1.3g) およびテトラヒドロフラン (THF) (35ml) の混合物を室温、1気圧で接触水素添加に付した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮、5-〔3-〔3-メトキシ-4-〔2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-オキサゾリルメトキシ〕フェニル〕プロピル〕-2, 4-オキサゾリジンジオン (0.43g, 67%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 122~123℃。

実施例 4 4

実施例 4 3 と同様にして、5-〔3-〔3-メトキシ-4-〔2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-チアゾリルメトキシ〕フェニル〕プロピル〕-2, 4-オキサゾリジンジオンを室温、1気圧で接触水素添加に付し、5-〔3-〔3-メトキシ-4-〔2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-チアゾリルメトキシ〕フェニル〕プロピル〕-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 136~137℃。

【0143】実施例 4 5

実施例 6 と同様にして、5-〔3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) プロピル〕-2, 4-オキサゾリジンジオンと 4-クロロメチル-5-メチル-2-フェニルチアゾールとの反応により、5-〔3-〔3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ) フェニル〕プロピル〕-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 128~129℃。

実施例 4 6

実施例 6 と同様にして、5-〔3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) プロピル〕-2, 4-オキサゾリジンジオンと 5-クロロメチル-3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾールとの反応により、5-〔3-〔3-メトキシ-4-(3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イルメトキシ) フェニル〕プロピル〕-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 110~111℃。

【0144】実施例 4 7

6-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシヘキサン酸エチル (15.22g)、シアン酸カリウム (KCNO) (13.26g) およびブタノール (180ml) の混合物を還流下に 72 時間かきまぜた。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物は水に注いで 2N HCl で酸性とした後酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗後乾燥 (MgSO_4)、溶媒を留去、残留油状物はシリカゲル カラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン (1:1, v/v) で溶出する部分より、5-〔4-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル) ブチル〕-2, 4-オキサゾリジンジオン (11.22g, 74%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 92~93℃。

実施例 4 8

実施例 6 と同様にして、5-〔4-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) ブチル〕-2, 4-オキサゾリジンジオンと 4-クロロメチル-5-メチル-2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕オキサゾールとの反応により、5-〔4-〔3-メトキシ-4-〔2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-オキサゾリルメトキシ〕フェニル〕ブチル〕-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 171~172℃。

【0145】実施例 4 9

実施例 6 と同様にして、5-〔4-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) ブチル〕-2, 4-オキサゾリジンジオンと 4-クロロメチル-5-メチル-2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕チアゾールとの反応により、5-〔4-〔3-メトキシ-4-〔2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-チアゾリルメトキシ〕フェニル〕ブチル〕-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 167~168℃。

実施例 5 0

実施例 4 7 と同様にして、4-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシフェニル)-2-ヒドロキシブタン酸エチルとシアン酸カリウム (KCNO) との反応により、5-〔2-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシフェニル) エチル〕-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチ

ル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 143~144℃。

実施例 5 1

実施例 4 7 と同様にして、4-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシブタン酸エチルとシアン酸カリウム(KCN)との反応により、5-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)エチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。NMR(δ ppm in CDCl_3): 1.95-2.25(2H, m), 2.59-2.84(2H, m), 3.87(3H, s), 4.58(1H, dd, $J=8.2$ & 4.8 Hz), 5.15(2H, s), 6.72-6.86(3H, m), 7.26-7.45(5H, m), 8.52(1H, br s)。

【0146】実施例 5 2

実施例 6 と同様にして、5-[4-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ブチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[(E)-2-(2-ナフチル)エテニル]オキサゾールとの反応により、5-[4-[3-メトキシ-4-[2-[(E)-2-(2-ナフチル)エテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]ブチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 169~170℃。

実施例 5 3

実施例 3 と同様にして、4-ベンジルオキシ-3, 5-ジメトキシシンナムアルデヒドと2, 4-オキサゾリジンジオンとの縮合により、5-(4-ベンジルオキシ-3, 5-ジメトキシシンナミリデン)-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。黄色プリズム晶。融点 181~182℃。

実施例 5 4

実施例 4 と同様にして、5-(4-ベンジルオキシ-3, 5-ジメトキシシンナミリデン)-2, 4-オキサゾリジンジオンを接触還元反応に付し、5-[3-(4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシフェニル)プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 155~156℃。

【0147】実施例 5 5

実施例 6 と同様にして、5-[3-(4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシフェニル)プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾールとの反応により、5-[3-[3, 5-ジメトキシ-4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 94~95℃。

実施例 5 6

2-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ブタン酸エチル(0.73 g)、シアン酸カ

リウム(KCN)(0.7 g)およびブタノール(25 ml)の混合物を還流下に18時間かきまぜた。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物は水に注いで2N HClで酸性とした後酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗後乾燥(MgSO_4)、溶媒を留去、残留油状物はシリカゲル カラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-クロロホルム(1:4, v/v)で溶出する部分より、5-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)エチル]-2, 4-オキサゾリジンジオン(0.2 g, 28%)を得た。NMR(δ ppm in CDCl_3): 2.12-2.16(2H, m), 2.73-2.83(2H, m), 3.89(3H, s), 4.80(1H, dd, $J=8$ & 5 Hz), 5.53(1H, s), 6.70(1H, d, $J=2$ Hz), 6.72(1H, d, $J=7$ & 2 Hz), 6.86(1H, d, $J=9$ Hz), 8.21(1H, br s)。

【0148】実施例 5 7

実施例 4 と同様にして、5-[4-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)ブチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを接触還元反応に付し、5-[4-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ブチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 115~116℃。

実施例 5 8

実施例 4 と同様にして、5-[2-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシフェニル)エチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを接触還元反応に付し、5-[2-(4-ヒドロキシ-3-エトキシフェニル)エチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 154.5~155℃。

30 実施例 5 9

実施例 4 と同様にして、5-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)エチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを接触還元反応に付し、5-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)エチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。イソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 121~122℃。

【0149】実施例 6 0

1-ドデカンチオール(2.37 g)を塩化アルミニウム(1.56 g)のジクロロメタン(30 ml)懸濁液に0℃で加え10分間かきまぜた後、5-[3-(4-(2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ)-3-メトキシフェニル)プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオン(0.5 g)のジクロロメタン(10 ml)溶液を同温度で滴下した。反応混合物は、室温で2時間かきまぜた後氷水に注いでジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン層は水洗、乾燥(MgSO_4)後溶媒を留去した。残留油状物はシリカゲル カラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-クロロホルム(1:3, v/v)で溶出する部分より5-[3-

〔4-〔2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ〕-3-ヒドロキシフェニル〕プロピル〕-2, 4-オキサゾリジンジオン(0.21g, 43%)を得た。ジクロロメタン-メタノールから再結晶した。無色プリズム晶。融点 152~153℃。

実施例 61

実施例 15と同様にして、5-(4-ヒドロキシベンジル)-2, 4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕オキサゾールとの反応により、5-〔4-〔2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-オキサゾリルメトキシ〕ベンジル〕-3-〔2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-オキサゾリルメチル〕-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。アセトンから再結晶した。無色結晶。融点 159~160℃。

〔0150〕実施例 62

実施例 15と同様にして、5-(4-ヒドロキシベンジル)-2, 4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕チアゾールとの反応により、5-〔4-〔2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-チアゾリルメトキシ〕ベンジル〕-3-〔2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-チアゾリルメチル〕-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。アセトンから再結晶した。無色結晶。融点 153~155℃。

実施例 63

実施例 17と同様にして、5-(4-ベンジルオキシベンジル)-2, 4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕オキサゾールとの反応により、5-(4-ベンジルオキシベンジル)-3-〔2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-オキサゾリルメチル〕-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色結晶。融点 134~135℃。

実施例 64

実施例 43と同様にして、5-〔3-〔4-〔2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-オキサゾリルメトキシ〕フェニル〕プロピル〕-2, 4-オキサゾリジンジオンを接触還元反応に付し、5-〔3-〔4-〔2-(2-フェニルエチル)-4-オキサゾリルメトキシ〕フェニル〕プロピル〕-3-〔2-(2-フェニルエチル)-4-オキサゾリルメチル〕-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 113~114℃。

〔0151〕実施例 65

実施例 15と同様にして、5-〔2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル〕-2, 4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-〔(E, E)-4-フェニル-1, 3-ブタジエニル〕オキサゾールとの反応により、5-〔2-〔4-〔2-〔(E, E)-4-フェニル-

1, 3-ブタジエニル〕-4-オキサゾリルメトキシ〕フェニル〕エチル〕-3-〔2-〔(E, E)-4-フェニル-1, 3-ブタジエニル〕-4-オキサゾリルメチル〕-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。テトラヒドロフラン-エタノールから再結晶した。無色プリズム晶。融点 196~197℃。

実施例 66

5-〔3-〔4-〔2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-オキサゾリルメトキシ〕フェニル〕プロピル〕-2, 4-オキサゾリジンジオン(0.30g)、4-(2-クロロエチル)モルホリン 塩酸塩(0.15g)、炭酸カリウム(0.22g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(10ml)の混合物を100℃で5時間かきまぜた後、水に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後溶媒を留去した。残留油状物はシリカゲル カラムクロマトグラフィに付し、クロロホルム-酢酸エチル(4:1, v/v)で溶出する部分より、3-(2-モルホリノエチル)-5-〔3-〔4-〔2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-オキサゾリルメトキシ〕フェニル〕プロピル〕-2, 4-オキサゾリジンジオン(0.14g, 37%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 105~106℃。

〔0152〕実施例 67

実施例 66と同様にして、5-〔3-〔4-〔2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-オキサゾリルメトキシ〕フェニル〕プロピル〕-2, 4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチルピリジン塩酸塩との反応により、5-〔3-〔4-〔2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-オキサゾリルメトキシ〕フェニル〕プロピル〕-3-(4-ピリジルメチル)-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 151~152℃。

実施例 68

実施例 6と同様にして、5-〔2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル〕-2, 4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕オキサゾールとの反応により、5-〔2-〔4-〔2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-オキサゾリルメトキシ〕フェニル〕エチル〕-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。エタノールから再結晶した。無色プリズム晶。融点 156~158℃。

〔0153〕実施例 69

実施例 15と同様にして、5-〔3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)プロピル〕-2, 4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕チアゾールとの反応により、5-〔3-〔3-メトキシ-4-〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-チアゾリルメトキシ〕フェニル〕プロピル〕-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。クロロホ

ルム-メタノールから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 202~203℃。

実施例70

実施例1と同様にして、5-(2, 4, 5-トリイソプロポキシベンジル)-2, 4-チアゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾールとの反応により、3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチル]-5-(2, 4, 5-トリイソプロポキシベンジル)-2, 4-チアゾリジンジオンを得た。イソプロピルエーテルから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 100~101℃。

【0154】実施例71

実施例15と同様にして、5-(4-ヒドロキシベンジル)-2, 4-チアゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾールとの反応により、5-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]ベンジル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチル]-2, 4-チアゾリジンジオンを得た。アセトン-エタノールから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 165~166℃。

実施例72

実施例15と同様にして、5-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ブチル]-2, 4-チアゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾールとの反応により、5-[4-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]ブチル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチル]-2, 4-チアゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 134~135℃。

【0155】実施例73

実施例15と同様にして、5-[5-(4-ヒドロキシフェニル)ベンチル]-2, 4-チアゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾールとの反応により、5-[5-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]ベンチル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチル]-2, 4-チアゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 98~99℃。

実施例74

実施例6と同様にして、5-[6-(4-ヒドロキシフェニル)ヘキシル]-2, 4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾールとの反応により、5-[6-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサ

ゾリルメトキシ]フェニル]ヘキシル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。エタノールから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 136~137℃。

【0156】実施例75

実施例15と同様にして、5-[4-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ブチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]チアゾールとの反応により、5-[4-[3-メトキシ-4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-チアゾリルメトキシ]フェニル]ブチル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-チアゾリルメチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 108~109℃。

実施例76

実施例1と同様にして、5-[3-[4-[5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾールとの反応により、5-[3-[4-[5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 150~151℃。

【0157】実施例77

実施例1と同様にして、5-[3-[4-[5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオンと1-プロモデカンとの反応により、3-デシル-5-[3-[4-[5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 116~117℃。

実施例78

実施例1と同様にして、5-[3-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオンと1-プロモデカンとの反応により、3-デシル-5-[3-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色ブリズム晶。融点 103~104℃。

【0158】実施例79

4-(2-クロロエチル)モルホリン 塩酸塩(0.32g)の水(1ml)溶液に炭酸カリウム(0.24g)を加え、トルエンで抽出した。トルエン層は乾燥(M

gSO₄)後、5-[3-[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)フェニル]プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオン(0.50g)および炭酸カリウム(0.24g)を加え、混合物を90~100℃で5時間かきまぜた。反応混合物は、水に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後溶媒を留去した。残留油状物はシリカゲル カラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1, v/v)で溶出する部分より、5-[3-[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)フェニル]プロピル]-3-(2-モルホリノエチル)-2, 4-オキサゾリジンジオン(0.32g, 51%)を得た。アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶した。無色プリズム晶。融点105~106℃。

実施例80

実施例79と同様にして、5-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]ベンジル]-2, 4-オキサゾリジンジオンと4-(2-クロロエチル)モルホリンとの反応により、3-(2-モルホリノエチル)-5-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]ベンジル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点141~142℃。

【0159】実施例81

実施例79と同様にして、5-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]ベンジル]-2, 4-オキサゾリジンジオンと1-(2-クロロエチル)ピペリジンとの反応により、5-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]ベンジル]-3-(2-ピペリジノエチル)-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点130~131℃。

実施例82

実施例79と同様にして、5-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]ベンジル]-2, 4-オキサゾリジンジオンとN,N-ジメチルアミノエチルクロリドとの反応により、3-(2-ジメチルアミノエチル)-5-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]ベンジル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点106~107℃。

【0160】実施例83

実施例47と同様にして、10-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ヒドロキシデカン酸エチルとシアン酸カリウム(KCNO)との反応により、5-[8-(4-ベンジルオキシフェニル)オクチル]-2, 4-オキサゾリ

ジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点148~149℃。

実施例84

実施例4と同様にして、5-[8-(4-ベンジルオキシフェニル)オクチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを接触還元反応に付し、5-[8-(4-ヒドロキシフェニル)オクチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点150~151℃。

実施例85

実施例15と同様にして、5-[8-(4-ヒドロキシフェニル)オクチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾールとの反応により、5-[8-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]オクチル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点156~157℃。

【0161】実施例86

実施例6と同様にして、5-[8-(4-ヒドロキシフェニル)オクチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾールとの反応により、5-[8-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]オクチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点141~142℃。

実施例87

実施例79と同様にして、5-[2-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンと4-(2-クロロエチル)モルホリンとの反応により、3-(2-モルホリノエチル)-5-[2-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点122~123℃。

【0162】実施例88

実施例79と同様にして、5-[3-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオンと1-(2-クロロエチル)ピペリジンとの反応により、5-[3-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-3-(2-ピペリジノエチル)-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点103~1

04℃.

実施例89

5-[3-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオン(0.25g)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(10ml)溶液に水素化ナトリウム(油性、60%、0.026g)を0℃で加え、1時間かきまぜた。ついでヨウ化メチル(0.17g)を加え、同温度で1時間かきまぜた後、反応混合物を水に注いで酸性化後酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後溶媒を留去した。残留油状物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2, v/v)で溶出する部分より、3-メチル-5-[3-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオン(0.14g, 54%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点129~130℃。

実施例90

実施例89と同様にして、5-[3-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンとグラニルプロミドとの反応により、3-ゲラニル-5-[3-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点97~98℃。

【0163】実施例91

5-[3-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-3-(2-ピペリジノエチル)-2,4-オキサゾリジンジオン(0.8g)のメタノール(100ml)溶液に塩酸-メタノール(10%, 0.58g)を加え、室温で1時間かきまぜた後析出結晶をろ取、N,N-ジメチルホルムアミド-エーテルから再結晶、5-[3-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-3-(2-ピペリジノエチル)-2,4-オキサゾリジンジオン塩酸塩(0.40g, 47%)を得た。無色プリズム晶。融点212~213℃。

実施例92

実施例15と同様にして、5-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-2,4-チアゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾールとの反応により、5-[2-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリル

メチル]-2,4-チアゾリジンジオンを得た。アセトン-エタノールから再結晶した。無色プリズム晶。融点114~115℃。

【0164】実施例93

実施例15と同様にして、5-[7-(4-ヒドロキシフェニル)ヘプチル]-2,4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾールとの反応により、5-[7-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]ヘプチル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点120~121℃。

実施例94

実施例47と同様にして、9-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ヒドロキシノナン酸エチルとシアン酸カリウム(KCN)との反応により、5-[7-(4-ベンジルオキシフェニル)ヘプチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。エタノールから再結晶した。無色プリズム晶。融点93~95℃。

実施例95

実施例4と同様にして、5-[7-(4-ベンジルオキシフェニル)ヘプチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを接触還元反応に付し、5-[7-(4-ヒドロキシフェニル)ヘプチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点94~95℃。

【0165】実施例96

実施例3と同様にして、4-ベンジルオキシ-3,5-ジメトキシシナムアルデヒドと2,4-チアゾリジンジオンとの縮合により、5-(4-ベンジルオキシ-3,5-ジメトキシシナミリデン)-2,4-チアゾリジンジオンを得た。クロロホルム-エタノールから再結晶した。黄色プリズム晶。融点217~218℃。

実施例97

実施例4と同様にして、5-(4-ベンジルオキシ-3,5-ジメトキシシナミリデン)-2,4-チアゾリジンジオンを接触還元反応に付し、5-[3-(4-ベンジルオキシ-3,5-ジメトキシフェニル)プロピル]-2,4-チアゾリジンジオンを得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点101~102℃。

実施例98

実施例5と同様にして、5-[3-(4-ベンジルオキシ-3,5-ジメトキシフェニル)プロピル]-2,4-チアゾリジンジオンと四塩化チタンとの反応により、5-[3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシフェニル)プロピル]-2,4-チアゾリジンジオンを油状物として得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.75-2.12(4H,

m), 2.61(2H, t, J=7Hz), 3.88(6H, s), 4.29(1H, dd, J=8&4 Hz), 5.42(1H, s), 6.39(2H, s).

【0166】実施例99

実施例6と同様にして、5-[3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシフェニル)プロピル]-2,4-チアゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾールとの反応により、5-[3-[3,5-ジメトキシ-4-{2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ}フェニル]プロピル]-2,4-チアゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 163~164℃。

実施例100

実施例1と同様にして、5-[3-[3,5-ジメトキシ-4-{2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ}フェニル]プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾールとの反応により、5-[3-[3,5-ジメトキシ-4-{2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ}フェニル]プロピル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.78-1.90(4H, m), 2.62(2H, t, J=7Hz), 3.82(6H, s), 4.66(2H, s), 4.84(1H, d, J=6&4Hz), 4.99(2H, s), 6.37(2H, s), 6.89(1H, d, J=16Hz), 6.94(1H, d, J=16Hz), 7.33-7.56(12H, m), 7.64(1H, s), 7.69(1H, s).

【0167】実施例101

実施例15と同様にして、5-[4-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ブチル]-2,4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[(E)-2-(2-ナフチル)エテニル]オキサゾールとの反応により、5-[4-[3-メトキシ-4-{2-[(E)-2-(2-ナフチル)エテニル]-4-オキサゾリルメトキシ}フェニル]ブチル]-3-[2-[(E)-2-(2-ナフチル)エテニル]オキサゾリルメチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 125~126℃。

実施例102

実施例7.9と同様にして、5-[4-[3-メトキシ-4-{2-[(E)-2-(2-ナフチル)エテニル]-4-オキサゾリルメトキシ}フェニル]ブチル]-2,4-オキサゾリジンジオンと4-(2-クロロエチル)モルホリンとの反応により、5-[4-[3-メトキシ-4-{2-[(E)-2-(2-ナフチル)エテニル]-4-オキサゾリルメトキシ}フェニル]ブチル]-3-(2-モルホリノエチル)-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結

晶した。無色プリズム晶。融点 118~119℃。

【0168】実施例103

実施例47と同様にして、6-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシフェニル)-2-ヒドロキシヘキサン酸エチルとシアン酸カリウム(KCN)との反応により、5-[4-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシフェニル)ブチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。イソプロピルエーテルから再結晶した。無色プリズム晶。融点 80~81℃。

実施例104

実施例4と同様にして、5-[4-(4-ベンジルオキシ-3-エトキシフェニル)ブチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを接触還元反応に付し、5-[4-(3-エトキシ-4-ヒドロキシフェニル)ブチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.44(3H, t, J=7.0Hz), 1.47-2.14(6H, m), 2.55(2H, t, J=7.4Hz), 4.10(2H, q, J=7.0Hz), 4.83(1H, dd, J=7.2&4.4Hz), 5.66(1H, br s), 6.64(1H, d, J=8.4Hz), 6.66(1H, s), 6.83(1H, d, J=8.4Hz), 8.45(1H, br s).

【0169】実施例105

実施例6と同様にして、5-[2-(4-ヒドロキシ-3-エトキシフェニル)エチル]-2,4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾールとの反応により、5-[2-[3-エトキシ-4-{2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ}フェニル]エチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-テトラヒドロフランから再結晶した。無色プリズム晶。融点 175~176℃。

実施例106

実施例6と同様にして、5-[2-(4-ヒドロキシ-3-エトキシフェニル)エチル]-2,4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-5-メチル-2-(2-ナフチル)オキサゾールとの反応により、5-[2-[3-エトキシ-4-{5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリルメトキシ}フェニル]エチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。テトラヒドロフランから再結晶した。無色プリズム晶。融点 204~205℃。

【0170】実施例107

5-[2-[3-エトキシ-4-{2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ}フェニル]エチル]-2,4-オキサゾリジンジオン(1.35g)、炭酸カリウム(0.622g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(10ml)の混合物に2-ヨードエタノール(1.03g)を室温で加え、50℃で2時間かきまぜた。反応混合物を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後溶媒を留去し、5-[2-[3-エトキシ-4-{2-

〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-オキサゾリルメトキシ〕フェニル〕エチル〕-3-(2-ヒドロキエチル)-2, 4-オキサゾリジンジオン (1.15 g, 78%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 120~121℃。

実施例 108

5-[2-(3-エトキシ-4-[2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-オキサゾリルメトキシ〕フェニル〕エチル]-3-(2-ヒドロキエチル)-2, 4-オキサゾリジンジオン (0.985 g)、トリエチルアミン (0.304 g) および酢酸エチル (50 ml) の混合物に塩化メタンスルホン (0.344 g) を室温で滴下し1時間かきまぜた。反応混合物を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥 (MgSO₄) 後溶媒を留去し、残留油状物を N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (10 ml) に溶解した。この溶液にヨウ化ナトリウム (0.899 g) を加え、80℃で4時間かきまぜた。反応混合物を水に注ぎ酢酸エチルで抽出、酢酸エチル層は水洗、乾燥 (MgSO₄) 後溶媒を留去し、5-[2-(3-エトキシ-4-[2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-オキサゾリルメトキシ〕フェニル〕エチル]-3-(2-ヨードエチル)-2, 4-オキサゾリジンジオン (0.753 g, 62%) を得た。酢酸エチルから再結晶した。無色針状晶。融点 149~150℃。

【0171】実施例 109

5-[2-(3-エトキシ-4-[2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-オキサゾリルメトキシ〕フェニル〕エチル]-3-(2-ヨードエチル)-2, 4-オキサゾリジンジオン (0.301 g)、炭酸カリウム (0.104 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (5 ml) の混合物に、4-メチルピペラジン (0.10 g) を加え、室温で16時間かきまぜた。反応混合物を水に注ぎ0.1N塩酸で酸性化し、酢酸エチルで洗浄した。水層は炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥 (MgSO₄) 後溶媒を留去し、残留油状物を酢酸エチル (5 ml) に溶解した。この溶液に塩酸-エタノール (10%, 0.8 ml) を加え、減圧下に濃縮、残留する固体をエタノール-メタノールから再結晶し、5-[2-(3-エトキシ-4-[2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-オキサゾリルメトキシ〕フェニル〕エチル]-3-(2-(4-メチル-1-ピペラジン)エチル)-2, 4-オキサゾリジンジオン 2塩酸塩 (0.13 g, 40%) を得た。無色プリズム晶。融点 143~145℃。

実施例 110

実施例 109 と同様にして、5-[2-(3-エトキシ-4-[2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-オキサゾリルメトキシ〕フェニル〕エチル]-3-(2-

-ヨードエチル)-2, 4-オキサゾリジンジオンと4-ピペリジノピペリジンとの反応により、5-[2-(3-エトキシ-4-[2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-オキサゾリルメトキシ〕フェニル〕エチル]-3-(2-(4-ピペリジノ-1-ピペリジン)エチル)-2, 4-オキサゾリジンジオン 2塩酸塩を得た。エタノール-メタノールから再結晶した。無色プリズム晶。融点 210~212℃。

【0172】実施例 111

実施例 6 と同様にして、5-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)エチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕オキサゾールとの反応により、5-[2-(4-メトキシ-3-[2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-オキサゾリルメトキシ〕フェニル〕エチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチルから再結晶した。無色針状晶。融点 157~158℃。

実施例 112

実施例 15 と同様にして、5-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)エチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-〔(E)-2-(2-ナフチル)エテニル〕オキサゾールとの反応により、5-[2-(4-メトキシ-3-[2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-オキサゾリルメトキシ〕フェニル〕エチル]-3-(2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕オキサゾリルメチル)-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色柱状晶。融点 117~118℃。

実施例 113

実施例 6 と同様にして、5-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)エチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-5-メチル-2-(2-ナフチル)オキサゾールとの反応により、5-[2-(4-メトキシ-3-[5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリルメトキシ〕フェニル〕エチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチルから再結晶した。無色結晶。融点 161~162℃。

【0173】実施例 114

5-[2-(4-メトキシ-3-[2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-オキサゾリルメトキシ〕フェニル〕エチル]-2, 4-オキサゾリジンジオン (435 mg)、4-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩 (373 mg)、炭酸カリウム (277 mg)、ヨウ化ナトリウム (150 mg) および N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (10 ml) の混合物を、80℃で14時間かきまぜた後、水に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗、乾燥 (MgSO₄) 後、溶媒を留去した。残留物はシリカゲル カラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, v/v) で溶出する部

91

分より、5-〔2-〔4-メトキシ-3-〔2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-オキサゾリルメトキシ〕フェニル〕エチル〕-3-(2-モルホリノ

元素分析

$C_{21}H_{23}N_3O_7 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ としての計算値: C, 60.76; H, 5.95; N, 7.09

分析値

: C, 60.83; H, 6.00; N, 7.03

実施例 115

実施例 114 と同様にして、5-〔2-〔4-メトキシ-3-〔2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-オキサゾリルメトキシ〕フェニル〕エチル〕-2, 4-オキサゾリジンジオンと 1-(2-クロロエチル)ピペリジンとの反応により、5-〔2-〔4-メトキシ-3-

元素分析

$C_{21}H_{23}N_3O_7 \cdot HCl \cdot 3/4H_2O$ としての計算値: C, 62.51; H, 6.35; N, 7.06

分析値

: C, 62.50; H, 6.25; N, 7.24

【0174】実施例 116

実施例 114 と同様にして、5-〔2-〔4-メトキシ-3-〔2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-オキサゾリルメトキシ〕フェニル〕エチル〕-2, 4-オキサゾリジンジオンと 1-(3-クロロフェニル)-4-(3-クロロプロピル)ピペラジンの反応によ

元素分析

$C_{21}H_{23}N_3O_7 \cdot Cl \cdot HCl$ としての計算値: C, 62.80; H, 5.70; N, 7.92

分析値

: C, 62.87; H, 5.71; N, 8.00

実施例 117

実施例 89 と同様にして、5-〔2-〔4-メトキシ-3-〔2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-オキサゾリルメトキシ〕フェニル〕エチル〕-2, 4-オキサゾリジンジオンとヨウ化メチルとの反応により、5-〔2-〔4-メトキシ-3-〔2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-オキサゾリルメトキシ〕フェニル〕エチル〕-3-メチル-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。無色結晶。融点 140~141℃。

【0175】実施例 118

実施例 107 と同様にして、5-〔2-〔4-メトキシ-3-〔2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-オキサゾリルメトキシ〕フェニル〕エチル〕-2, 4-オキサゾリジンジオンと 1-クロロ-3-ヨードプロパンとの反応により、3-(3-クロロプロピル)-5-〔2-〔4-メトキシ-3-〔2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-オキサゾリルメトキシ〕フェニル〕エチル〕-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。無色針状晶。融点 107~108℃。

実施例 119

元素分析

$C_{21}H_{23}N_3O_7 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ としての計算値: C, 57.74; H, 6.36; N, 8.42

分析値

: C, 57.98; H, 6.06; N, 8.39

【0176】実施例 120

実施例 47 と同様にして、6-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシヘキサン酸エ

92

エチル)-2, 4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。この油状物を実施例 91 と同様の方法で塩酸塩とした。

5-〔2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-オキサゾリルメトキシ〕フェニル〕エチル〕-3-(2-ピペリジノエチル)-2, 4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。この油状物を実施例 91 と同様の方法で塩酸塩とした。

り、5-〔2-〔4-メトキシ-3-〔2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-オキサゾリルメトキシ〕フェニル〕エチル〕-3-〔3-(4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)プロピル〕-2, 4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。この油状物を実施例 91 と同様の方法で塩酸塩とした。

3-(3-クロロプロピル)-5-〔2-〔4-メトキシ-3-〔2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-オキサゾリルメトキシ〕フェニル〕エチル〕-2, 4-オキサゾリジンジオン (0.256 g)、炭酸カリウム (0.069 g)、ヨウ化ナトリウム (0.075 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (5 ml) の混合物に、1-メチルピペラジン (0.076 g) を加え、80℃で12時間かきまぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥 (MgSO₄) 後溶媒を留去し、残留油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-エタノール (19:1, v/v) で溶出する部分より、5-〔2-〔4-メトキシ-3-〔2-〔(E)-2-フェニルエテニル〕-4-オキサゾリルメトキシ〕フェニル〕エチル〕-3-〔3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル〕-2, 4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。この油状物は、実施例 91 と同様塩酸-エタノール (10%) で処理し塩酸塩 (0.186 g, 58%) とした。

チルとシアン酸カリウム (KCNO) との反応により、5-〔4-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)プロピル〕-2, 4-オキサゾリジンジオンを油状物とし

て得た。NMR(δ ppm in CDCl_3): 1.41-2.02(6H, m), 2.52(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.87(3H, s), 4.79(1H, dd, $J=7.4\&4.6\text{Hz}$), 5.15(2H, s), 6.71(1H, dd, $J=8.6\&2.0\text{Hz}$), 6.72(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.82(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.29-7.48(5H, m), 8.09(1H, br s)。

実施例121

実施例4と同様にして、5-[4-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)ブチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを接触還元反応に付し、5-[4-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)ブチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。融点 90~91℃。

元素分析

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ としての計算値: C, 60.21; H, 6.14; N, 5.02
分析値: C, 60.13; H, 6.21; N, 5.02

【0177】実施例122

実施例6と同様にして、5-(4-ヒドロキシベンジル)-2, 4-チアゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾールとの反応により、5-[4-{2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ}ベンジル]-2, 4-チアゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 182~183℃。

実施例123

実施例79と同様にして、5-[4-{2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ}ベンジル]-2, 4-チアゾリジンジオンと4-(2-クロロエチル)モルホリンとの反応により、3-(2-モルホリノエチル)-5-[4-{2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ}ベンジル]-2, 4-チアゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 129~130℃。

実施例124

実施例79と同様にして、5-[4-{2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ}ベンジル]-2, 4-チアゾリジンジオンと4-(2-クロロエチル)ピペリジンとの反応により、5-[4-

元素分析

$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_7 \cdot \text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ としての計算値: C, 62.92; H, 6.01; N, 6.11
分析値: C, 62.68; H, 6.30; N, 5.98

実施例128

実施例79と同様にして、5-[3-{3, 5-ジメトキシ-4-{2-[(E)-2-(2-ナフチル)エテニル]-4-オキサゾリルメトキシ}フェニル}プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオンと1-(2-クロロエチル)ピペリジンとの反応により、5-[3-

元素分析

$\text{C}_{47}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_7 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ としての計算値: C, 64.01; H, 6.39; N, 6.05

{2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ}ベンジル]-3-(2-ピペリジノエチル)-2, 4-チアゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 125~127℃。

【0178】実施例125

実施例79と同様にして、5-[4-{2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ}ベンジル]-2, 4-チアゾリジンジオンとN,N-ジメチルアミノエチルクロリドとの反応により、3-(2-ジメチルアミノエチル)-5-[4-{2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ}ベンジル]-2, 4-チアゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 89~90℃。

実施例126

実施例6と同様にして、5-[3-(4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシフェニル)プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[(E)-2-(2-ナフチル)エテニル]オキサゾールとの反応により、5-[3-{3, 5-ジメトキシ-4-{2-[(E)-2-(2-ナフチル)エテニル]-4-オキサゾリルメトキシ}フェニル}プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。クロロホルム-エタノールから再結晶した。無色プリズム晶。融点 181~182℃。

【0179】実施例127

実施例79と同様にして、5-[3-{3, 5-ジメトキシ-4-{2-[(E)-2-(2-ナフチル)エテニル]-4-オキサゾリルメトキシ}フェニル}プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオンと4-(2-クロロエチル)モルホリンとの反応により、5-[3-{3, 5-ジメトキシ-4-{2-[(E)-2-(2-ナフチル)エテニル]-4-オキサゾリルメトキシ}フェニル}プロピル]-3-(2-モルホリノエチル)-2, 4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。この油状物は、塩酸-メタノール(10%)で処理し塩酸塩を得た。

{3, 5-ジメトキシ-4-{2-[(E)-2-(2-ナフチル)エテニル]-4-オキサゾリルメトキシ}フェニル}プロピル]-3-(2-ピペリジノエチル)-2, 4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。この油状物は、塩酸-メタノール(10%)で処理し塩酸塩を得た。

分析値

【0180】実施例129

実施例79と同様にして、5-[3-(3-メトキシ-4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル)プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンと4-(2-クロロエチル)モルホリンとの反応により、5-[3-(3-メトキシ-

元素分析

$C_{21}H_{21}N_3O_6 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ としての計算値 : C, 61.33; H, 6.14; N, 6.92

分析値

実施例130

実施例79と同様にして、5-[3-(3-メトキシ-4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル)プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンと1-(2-クロロエチル)ピペリジンとの反応により、5-[3-(3-メトキシ-

元素分析

$C_{21}H_{21}N_3O_6 \cdot HCl \cdot H_2O$ としての計算値 : C, 62.58; H, 6.56; N, 6.84

分析値

【0181】実施例131

2-クロロ-4-(4-イソプロポキシフェニル)酪酸エチル(1.4g)、チオ尿素(1.5g)、酢酸ナトリウム(1.61g)およびエタノール(30ml)の混合物を還流下に7時間かきまぜた後、水に注ぎ析出する結晶をろ取した。この結晶をエタノール(30ml)-2N塩酸(30ml)に加え、還流下に16時間かきまぜた。反応混合物は水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後溶媒を留去し、5-[2-(4-イソプロポキシフェニル)エチル]-2,4-チアゾリジンジオン(1.37g, 100%)を油状物として得た。NMR(δ ppm in CDCl₃) : 1.32(6H, d, J=6Hz), 2.05-2.9(4H, m), 4.19(1H, dd, J=9.5 & 4.0Hz), 4.4-4.6(1H, m), 6.83(2H, d, J=8.5Hz), 7.08(2H, d, J=8.5Hz), 8.29(1H, br s)。

実施例132

実施例5と同様にして、5-[2-(4-イソプロポキシフェニル)エチル]-2,4-チアゾリジンジオンと四塩化チタンとの反応により、5-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-2,4-チアゾリジンジオンを得た。アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶した。無色プリズム晶。融点 175~176℃。

【0182】実施例133

2-[3-(4-イソプロポキシフェニル)プロピル]-1,3-ジオキサラン(2.53g)、2,4-チアゾリジンジオン(1.78g)、ピペリジン(0.86g)および酢酸(30ml)の混合物を還流下に3時間かきまぜた後減圧下に濃縮、残留物に水を注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後溶媒を留去し、残留油状物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-酢酸エチル

: C, 64.31; H, 6.47; N, 5.97

[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-3-(2-モルホリノエチル)-2,4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。この油状物は、塩酸-メタノール(10%)で処理し塩酸塩を得た。

: C, 61.49; H, 6.34; N, 6.87

[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-3-(2-ピペリジノエチル)-2,4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。この油状物は、塩酸-メタノール(10%)で処理し塩酸塩を得た。

20 (9:1, v/v)で溶出する部分より、5-[4-(4-イソプロポキシフェニル)ブチリデン]-2,4-チアゾリジンジオンを油状物として得た。この油状物を、実施例4と同様にして接触還元反応に付し、5-[4-(4-イソプロポキシフェニル)ブチル]-2,4-チアゾリジンジオンを得た。エーテル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 72~73℃。

実施例134

実施例5と同様にして、5-[4-(4-イソプロポキシフェニル)ブチル]-2,4-チアゾリジンジオンと四塩化チタンとの反応により、5-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ブチル]-2,4-チアゾリジンジオンを得た。ジクロロメタン-イソプロピルエーテルから再結晶した。無色プリズム晶。融点 125~126℃。

【0183】実施例135

実施例6と同様にして、5-[4-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)ブチル]-2,4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾールとの反応により、5-[4-[4-メトキシ-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]ブチル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチルから再結晶した。無色針状晶。融点 159~160℃。

実施例136

実施例6と同様にして、5-[4-(3-エトキシ-4-ヒドロキシフェニル)ブチル]-2,4-オキサゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾールとの反応により、5-[4-[3-エトキシ-4-[2-[(E)-2-フェ

ニルエテニル] - 4-オキサゾリルメトキシ] フェニ
ル] プチル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。
酢酸エチルから再結晶した。無色針状晶。融点 160
~161℃。

【0184】実施例137

実施例15と同様にして、5-[4-(3-ヒドロキシ
-4-メトキシフェニル) プチル] - 2, 4-オキサゾ
リジンジオンと4-クロロメチル-2-[(E) - 2-
フェニルエテニル] オキサゾールとの反応により、5-
[4-[4-メトキシ-3-[2-[(E) - 2-フェ
ニルエテニル] - 4-オキサゾリルメトキシ] フェ
ニル] プチル] - 3-[2-[(E) - 2-フェニルエ
テニル] - 4-オキサゾリルメチル] - 2, 4-オキサ
ゾリジンジオンを得た。酢酸エチルから再結晶した。無色
針状晶。融点 118~119℃。

実施例138

実施例15と同様にして、5-[4-(3-エトキシ
-4-ヒドロキシフェニル) プチル] - 2, 4-オキサ
ゾリジンジオンと4-クロロメチル-2-[(E) - 2-

元素分析

$C_{41}H_{41}ClN_4O_6 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$ としての計算値 : C, 62.90; H, 6.09; N, 7.52

分析値

: C, 62.84; H, 6.21; N, 7.40

実施例140

実施例107と同様にして、5-[4-[4-メトキシ
-3-[2-[(E) - 2-フェニルエテニル] - 4-
オキサゾリルメトキシ] フェニル] プチル] - 2, 4-
オキサゾリジンジオンと1-(3-クロロプロピル) -
4-フェニルピペラジンの反応により、5-[4-
[4-メトキシ-3-[2-[(E) - 2-フェニルエ
テニル] - 4-オキサゾリルメトキシ] フェニル] プチ
ル] - 3-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イ
ル) プロピル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンを得
た。酢酸エチル-エタノールから再結晶した。融点 1
02~103℃。

元素分析

$C_{40}H_{41}ClN_4O_6 \cdot 2HCl$ としての計算値 : C, 61.11; H, 6.03; N, 7.13

分析値

: C, 61.21; H, 5.91; N, 7.00

実施例142

実施例107と同様にして、5-[4-[3-エトキシ
-4-[2-[(E) - 2-フェニルエテニル] - 4-
オキサゾリルメトキシ] フェニル] プチル] - 2, 4-
オキサゾリジンジオンと1-(3-クロロプロピル) -
4-フェニルピペラジンの反応により、5-[4-
[3-エトキシ-4-[2-[(E) - 2-フェニルエ
テニル] - 4-オキサゾリルメトキシ] フェニル] プチ
ル] - 3-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イ
ル) プロピル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンを得
た。酢酸エチル-エタノールから再結晶した。融点 9
2~93℃。

【0187】実施例143

フェニルエテニル] オキサゾールとの反応により、5-
[4-[3-エトキシ-4-[2-[(E) - 2-フェ
ニルエテニル] - 4-オキサゾリルメトキシ] フェ
ニル] プチル] - 3-[2-[(E) - 2-フェニルエ
テニル] - 4-オキサゾリルメチル] - 2, 4-オキサ
ゾリジンジオンを得た。酢酸エチルから再結晶した。無色
針状晶。融点 113~114℃。

【0185】実施例139

実施例114と同様にして、5-[4-[4-メトキシ
-3-[2-[(E) - 2-フェニルエテニル] - 4-
オキサゾリルメトキシ] フェニル] プチル] - 2, 4-
オキサゾリジンジオンと1-(3-クロロフェニル) -
4-(3-クロロプロピル) ピペラジンの反応によ
り、3-[3-[4-(3-クロロフェニル) ピペラジ
ン-1-イル] プロピル] - 5-[4-[4-メトキシ
-3-[2-[(E) - 2-フェニルエテニル] - 4-
オキサゾリルメトキシ] フェニル] プチル] - 2, 4-
オキサゾリジンジオンを油状物として得た。この油状物
は実施例79と同様の方法で塩酸塩とした。

【0186】実施例141

実施例114と同様にして、5-[4-[3-エトキシ
-4-[2-[(E) - 2-フェニルエテニル] - 4-
オキサゾリルメトキシ] フェニル] プチル] - 2, 4-
オキサゾリジンジオンと1-(3-クロロフェニル) -
4-(3-クロロプロピル) ピペラジンの反応によ
り、3-[3-[4-(3-クロロフェニル) ピペラジ
ン-1-イル] プロピル] - 5-[4-[3-エトキシ
-4-[2-[(E) - 2-フェニルエテニル] - 4-
オキサゾリルメトキシ] フェニル] プチル] - 2, 4-
オキサゾリジンジオンを油状物として得た。この油状物
は実施例79と同様の方法で塩酸塩とした。

実施例107と同様にして、5-[2-[3-エトキシ
-4-[2-[(E) - 2-フェニルエテニル] - 4-
オキサゾリルメトキシ] フェニル] エチル] - 2, 4-
オキサゾリジンジオンと1-(3-クロロプロピル) -
4-フェニルピペラジンの反応により、5-[2-
[3-エトキシ-4-[2-[(E) - 2-フェニルエ
テニル] - 4-オキサゾリルメトキシ] フェニル] エチ
ル] - 3-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イ
ル) プロピル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンを得
た。酢酸エチル-エタノールから再結晶した。融点 1
12~114℃。

実施例144

実施例119と同様にして、3-(3-クロロプロピ

ル) - 5 - [2 - [4 - メトキシ - 3 - [2 - [(E) - 2 - フェニルエテニル] - 4 - オキサゾリルメトキシ] フェニル] エチル] - 2 , 4 - オキサゾリジンジオンと 1 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジンの反応により、3 - [3 - [4 - (4 - フルオロフェニル)

元素分析

$C_{17}H_{15}FN_2O_4 \cdot HCl \cdot H_2O$ としての計算値 : C, 62.66; H, 5.97; N, 7.90

分析値

: C, 62.62; H, 6.04; N, 7.76

【0188】実施例 145

実施例 119 と同様にして、3 - (3 - クロロプロピル) - 5 - [2 - [4 - メトキシ - 3 - [2 - [(E) - 2 - フェニルエテニル] - 4 - オキサゾリルメトキシ] フェニル] エチル] - 2 , 4 - オキサゾリジンジオンと 1 - (4 - メトキシフェニル) ピペラジンの反応により、5 - [2 - [4 - メトキシ - 3 - [2 -

元素分析

$C_{21}H_{21}N_3O_7 \cdot 2HCl \cdot 0.25H_2O$ としての計算値 : C, 61.33; H, 6.03; N, 7.53

分析値

: C, 61.38; H, 5.97; N, 7.30

実施例 146

実施例 119 と同様にして、3 - (3 - クロロプロピル) - 5 - [2 - [4 - メトキシ - 3 - [2 - [(E) - 2 - フェニルエテニル] - 4 - オキサゾリルメトキシ] フェニル] エチル] - 2 , 4 - オキサゾリジンジオンと 1 - (2 - ピリジル) ピペラジンの反応により、

元素分析

$C_{21}H_{19}N_3O_7 \cdot 3HCl \cdot 1.5H_2O$ としての計算値 : C, 55.85; H, 5.86; N, 9.05

分析値

: C, 55.95; H, 5.61; N, 9.01

【0189】実施例 147

実施例 119 と同様にして、3 - (3 - クロロプロピル) - 5 - [2 - [4 - メトキシ - 3 - [2 - [(E) - 2 - フェニルエテニル] - 4 - オキサゾリルメトキシ] フェニル] エチル] - 2 , 4 - オキサゾリジンジオンと 1 - フェニルピペラジンの反応により、5 - [2

元素分析

$C_{21}H_{19}N_3O_7 \cdot 2HCl$ としての計算値 : C, 62.62; H, 5.97; N, 7.89

分析値

: C, 62.47; H, 6.12; N, 7.81

実施例 148

実施例 119 と同様にして、3 - (3 - クロロプロピル) - 5 - [2 - [4 - メトキシ - 3 - [2 - [(E) - 2 - フェニルエテニル] - 4 - オキサゾリルメトキシ] フェニル] エチル] - 2 , 4 - オキサゾリジンジオンと 1 - (2 - ピリミジル) ピペラジンの反応によ

元素分析

$C_{21}H_{19}N_3O_7 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$ としての計算値 : C, 61.44; H, 5.89; N, 12.28

分析値

: C, 61.43; H, 5.93; N, 12.24

【0190】実施例 149

実施例 119 と同様にして、3 - (3 - クロロプロピル) - 5 - [2 - [4 - メトキシ - 3 - [2 - [(E) - 2 - フェニルエテニル] - 4 - オキサゾリルメトキシ] フェニル] エチル] - 2 , 4 - オキサゾリジンジオンと 1 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) ピペラジ

ベラジン - 1 - イル] プロピル] - 5 - [2 - [4 - メトキシ - 3 - [2 - [(E) - 2 - フェニルエテニル] - 4 - オキサゾリルメトキシ] フェニル] エチル] - 2 , 4 - オキサゾリジンジオンを油状物として得た。この油状物は実施例 79 と同様の方法で塩酸塩とした。

[(E) - 2 - フェニルエテニル] - 4 - オキサゾリルメトキシ] フェニル] エチル] - 3 - [3 - [4 - (4 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル] プロピル] - 2 , 4 - オキサゾリジンジオンを油状物として得た。この油状物は実施例 79 と同様の方法で塩酸塩とした。

5 - [2 - [4 - メトキシ - 3 - [2 - [(E) - 2 - フェニルエテニル] - 4 - オキサゾリルメトキシ] フェニル] エチル] - 3 - [3 - [4 - (2 - ピリジル) ピペラジン - 1 - イル] プロピル] - 2 , 4 - オキサゾリジンジオンを油状物として得た。この油状物は実施例 79 と同様の方法で塩酸塩とした。

- [4 - メトキシ - 3 - [2 - [(E) - 2 - フェニルエテニル] - 4 - オキサゾリルメトキシ] フェニル] エチル] - 3 - [3 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) プロピル] - 2 , 4 - オキサゾリジンジオンを油状物として得た。この油状物は実施例 79 と同様の方法で塩酸塩とした。

り、5 - [2 - [4 - メトキシ - 3 - [2 - [(E) - 2 - フェニルエテニル] - 4 - オキサゾリルメトキシ] フェニル] エチル] - 3 - [3 - [4 - (2 - ピリミジル) ピペラジン - 1 - イル] プロピル] - 2 , 4 - オキサゾリジンジオンを油状物として得た。この油状物は実施例 79 と同様の方法で塩酸塩とした。

ンと 1 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) ピペラジンとの反応により、5 - [2 - [4 - メトキシ - 3 - [2 - [(E) - 2 - フェニルエテニル] - 4 - オキサゾリルメトキシ] フェニル] エチル] - 3 - [3 - [4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン - 1

－イル] プロピル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。この油状物は実施例 7 9 と同様の方

元素分析

$C_{18}H_{18}F_2N_2O_4 \cdot 2HCl$ としての計算値 : C, 58.69; H, 5.31; N, 7.20

分析値

: C, 59.00; H, 5.49; N, 7.25

実施例 1 5 0

実施例 6 と同様にして、5 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロピル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンと 4 - クロロメチル - 2 - (3, 4 - ジヒドロ - 2 - ナフチル) オキサゾールとの反応により、5 - [3 - [4 - [2 - (3, 4 - ジヒドロ - 2 - ナフチル) - 4 - オキサゾリルメトキシ] フェニル] プロピル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチルから再結晶した。無色プリズム晶。融点 180 ~ 181℃。

【0191】実施例 1 5 1

元素分析

$C_{21}H_{18}Cl_2N_2O_4 \cdot 4HCl \cdot 0.5H_2O$ としての計算値 : C, 51.83; H, 6.07; N, 7.95

分析値

: C, 51.62; H, 6.02; N, 7.83

実施例 1 5 2

実施例 1 0 と同様にして、5 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル) エチル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンと 1 - (3 - クロロフェニル) - 4 - (3 - クロロプロピル) ピペラジンの反応後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、エタノールクロロホルム (1 : 49, v/v) で溶出する部分より、5 - [2 - [3 - [3 - [4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] プロボキシ] - 4 - メトキシフェニル] エチル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。NMR (δ in $CDCl_3$): 2.00-2.31 (4H, m), 2.64-2.83 (8H, m), 3.25 (4H, t, J=5.0Hz), 3.82 (3H, s), 4.09 (2H, t, J=6.2Hz), 4.62 (1H, dd, J=4.4&7.6Hz), 6.71-6.87 (6H, m), 7.15 (1H, t, J=8.2Hz), 7.20 (1H, s)。続いて溶出する部分より、3 - [3 - [4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] プロピル] - 5 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル) エチル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。NM

元素分析

$C_{27}H_{24}ClN_2O_4 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ としての計算値 : C, 59.01; H, 5.62; N, 7.44

分析値

: C, 59.30; H, 5.67; N, 7.16

実施例 1 5 4

実施例 1 と同様にして、3 - [3 - [4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] プロピル] - 5 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル) エチル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンと 4 - [(E) - 2 - フェニルエテニル] ベンジルクロリドとの反応によ

元素分析

$C_{30}H_{24}ClN_2O_4 \cdot 2HCl \cdot 0.75H_2O$ としての計算値 : C, 62.67; H, 5.98; N, 5.48

分析値

: C, 62.65; H, 6.11; N, 5.41

【0193】実施例 1 5 5

実施例 3 と同様にして、4 - ベンジルオキシシナムア

法で塩酸塩とした。

実施例 1 5 と同様にして、5 - [2 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル) エチル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンと 1 - (3 - クロロフェニル) - 4 - (3 - クロロプロピル) ピペラジンの反応により、5 - [2 - [3 - [3 - [4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] プロボキシ] - 4 - メトキシフェニル] エチル] - 3 - [3 - [4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] プロピル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。この油状物は実施例 7 9 と同様の方法で塩酸塩とした。

R (δ in $CDCl_3$): 1.84 (2H, quint, J=7.0Hz), 2.00-2.33 (2H, m), 2.43 (2H, t, J=6.8Hz), 2.53 (4H, t, J=5.0Hz), 2.67-2.76 (2H, m), 3.15 (4H, t, J=5.0Hz), 3.61 (2H, t, J=7.0Hz), 3.82 (3H, s), 4.69 (1H, dd, J=4.4&8.4Hz), 6.62-6.85 (6H, m), 7.15 (1H, t, J=8.2Hz)。

【0192】実施例 1 5 3

実施例 1 と同様にして、5 - [2 - [3 - [3 - [4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] プロボキシ] - 4 - メトキシフェニル] エチル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンと 4 - クロロメチル - 2 - [(E) - 2 - フェニルエテニル] オキサゾールとの反応により、5 - [2 - [3 - [3 - [4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] プロボキシ] - 4 - メトキシフェニル] エチル] - 3 - [2 - [(E) - 2 - フェニルエテニル] - 4 - オキサゾリルメチル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。この油状物は実施例 7 9 と同様の方法で塩酸塩とした。

り、3 - [3 - [4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] プロピル] - 5 - [2 - [4 - メトキシ - 3 - [4 - [(E) - 2 - フェニルエテニル] ベンジルオキシ] フェニル] エチル] - 2, 4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。この油状物は実施例 7 9 と同様の方法で塩酸塩とした。

ルデヒドと 1 - メチルヒダントインとの縮合により、5 - (4 - ベンジルオキシシナミリデン) - 1 - メチル

ヒダントインを得、続いて実施例 4 と同様にして接触還元し、5-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-1-メチルヒダントインを得た。N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)-水から再結晶した。無色プリズム晶。融点 179~180℃。

実施例 156

実施例 15 と同様にして、5-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-1-メチルヒダントインと 4-クロロメチル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾールとの反応により、1-メチル-5-[3-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-3-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾリルメチル]ヒダントインを得た。クロロホルム-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 154~155℃。

【0194】実施例 157

実施例 107 と同様にして、5-[3-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンと 1-(3-クロロプロピル)-4-フェニルピペラジンの反応により、5-[3-[4-[2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-3-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 130~131℃。

実施例 158

実施例 107 と同様にして、5-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)エチル]-2,4-オキサゾリジンジオンと 1-(3-クロロプロピル)-4-フェニルピペラジンの反応により、5-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)エチル]-3-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロ

元素分析

$C_{40}H_{44}N_4O_8 \cdot 2HCl$ としての計算値 : C, 64.25; H, 5.93; N, 7.49

分析値

: C, 64.32; H, 5.92; N, 7.47

【0196】実施例 161

実施例 1 と同様にして、5-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)エチル]-3-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンと 2-(2-ベンゾフラニル)-4-クロロメチル-5-メチルオキサゾールとの反応によ

元素分析

$C_{40}H_{44}N_4O_8 \cdot 2HCl$ としての計算値 : C, 61.87; H, 5.74; N, 7.60

分析値

: C, 61.60; H, 5.79; N, 7.52

実施例 162

実施例 1 と同様にして、5-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)エチル]-3-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンと 2-(2-ベンゾチエニル)-4

ピル]-2,4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。NMR(δ in $CDCl_3$): 1.85(2H, quint, $J=7.0$ Hz), 1.95-2.26(2H, m), 2.44(2H, t, $J=6.7$ Hz), 2.56(4H, t, $J=4.9$ Hz), 2.65-2.76(2H, m), 3.16(4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.61(2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.85(3H, s), 4.55(1H, dd, $J=4.4$ & 8.2Hz), 5.41(2H, s), 6.71-6.93(6H, m), 7.22-7.45(7H, m)。

【0195】実施例 159

実施例 4 と同様にして、5-[2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)エチル]-3-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンを接触還元して、5-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)エチル]-3-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。NMR(δ in $CDCl_3$): 1.86(2H, quint, $J=6.8$ Hz), 1.96-2.34(2H, m), 2.45(2H, t, $J=6.8$ Hz), 2.56(4H, t, $J=5.0$ Hz), 2.68-2.77(2H, m), 3.17(4H, t, $J=5.0$ Hz), 3.63(2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.84(3H, s), 4.70(1H, dd, $J=4.4$ & 8.4Hz), 6.63-6.77(3H, m), 6.82-6.94(3H, m), 7.27(2H, t, $J=8.0$ Hz)。

実施例 160

実施例 1 と同様にして、5-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)エチル]-3-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンと 4-クロロメチル-5-メチル-2-(2-ナフチル)オキサゾールとの反応により、5-[2-[4-メトキシ-3-[5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-3-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。この油状物は実施例 79 と同様の方法で塩酸塩とした。

り、5-[2-[4-メトキシ-3-[2-(2-ベンゾフラニル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-3-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。この油状物は実施例 79 と同様の方法で塩酸塩とした。

クロロメチル-5-メチルオキサゾールとの反応により、5-[2-[4-メトキシ-3-[2-(2-ベンゾチエニル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]エチル]-3-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-2,4-オキサゾリ

ジンジオンを油状物として得た。この油状物は実施例 7

9 と同様の方法で塩酸塩とした。

元素分析

$C_{18}H_{20}N_2O_4 \cdot 2HCl$ としての計算値 : C, 60.55; H, 5.62; N, 7.43

分析値

: C, 60.35; H, 5.85; N, 7.30

【0197】実施例 163

実施例 1 と同様に、5-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)エチル]-3-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンと 4-クロロメチル-2-(3,4-ジヒドロ-2-ナフチル)オキサゾールとの反応によ

り、5-[2-[3-[2-(3,4-ジヒドロ-2-ナフチル)-4-オキサゾリルメトキシ]-4-メトキシフェニル]エチル]-3-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。この油状物は実施例 7 9 と同様の方法で塩酸塩とした。

元素分析

$C_{18}H_{20}N_2O_4 \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$ としての計算値 : C, 64.50; H, 6.38; N, 7.71

分析値

: C, 64.83; H, 6.12; N, 7.74

実施例 164

実施例 1 と同様に、5-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)エチル]-3-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンと 2-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-クロロメチル-5-メチルオキサゾールとの反応により、5-[2-[3-[2-

3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]-4-メトキシフェニル]エチル]-3-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンを油状物として得た。この油状物は実施例 7 9 と同様の方法で塩酸塩とした。

元素分析

$C_{18}H_{18}F_6N_2O_4 \cdot HCl \cdot 1.0H_2O$ としての計算値 : C, 55.99; H, 5.07; N, 6.87

分析値

: C, 56.11; H, 5.0

4; N, 6.67

【0198】実施例 165

実施例 1 と同様に、5-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)エチル]-3-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンと 4-[(E)-フェニルエテニル]ベンジルクロリドとの反応により、5-[2-[4

3-メトキシ-3-[4-[(E)-2-フェニルエテニル]ベンジルクロキシ]フェニル]エチル]-3-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。酢酸エチルから再結晶した。無色針状晶。融点 138~140℃。

【0199】

製剤例 1 (1錠当たりの用量)

(1) 実施例 36 の化合物	10.0mg
(2) 乳糖	60.0mg
(3) コーンスターチ	35.0mg
(4) ゼラチン	3.0mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	2.0mg

実施例 36 の化合物 10.0mg と乳糖 60.0mg およびコーンスターチ 35.0mg の混合物を 10 重量% ゼラチン水溶液 0.03ml (ゼラチンとして 3.0mg) を用い、1mmメッシュの篩を問うして顆粒化したのち、40℃で乾燥し、再び篩過した。得られた顆粒を

ステアリン酸マグネシウム 2.0mg と混合し、圧縮した。得られた中心錠を蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの懸濁液による糖衣でコーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得た。

製剤例 2 (1錠当たりの用量)

(1) 実施例 36 の化合物	10.0mg
(2) 乳糖	70.0mg
(3) コーンスターチ	50.0mg
(4) 可溶性デンプン	7.0mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	3.0mg

実施例 36 の化合物 10.0mg とステアリン酸マグネシウム 3.0mg を可溶性デンプンの水溶液 0.07ml (可溶性デンプンとして 7.0mg) で顆粒化したの

ち、乾燥し、乳糖 70.0mg およびコーンスターチ 50.0mg と混合した。混合物を圧縮して錠剤を得た。

【0200】

【効果】本発明によれば、副作用が少なく、新しい作用

機序に基づく抗癌剤を提供することができる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
31/535			31/535	
C07D263/44			C07D263/44	
277/34			277/34	
413/06	241		413/06	241
413/12	241		413/12	241
	271			271
413/14	211		413/14	211
	213			213
	233			233
	241			241
	265			265
	307			307
	333			333
417/06	263		417/06	263
417/12	263		417/12	263
417/14	263		417/14	263
//(C07D413/14				
263:32				
263:44				
307:36)				
(C07D413/14				
263:32				
263:44				
307:79)				
(C07D413/14				
213:16				
263:32				
, 263:44)				
(C07D417/14				
263:32				
277:34)				